Zum Umbau von China-alkaloiden als 1,2-Hydraminen zu 1,1-Hydraminen

---

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

Hans Walther

aus Hamburg

Hamburg 1937

Genehmigt
von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg
auf Antrag von Professor Dr. Rabe.

Hamburg, den 7. Dezember 1936.

Prof. Dr. Klatt, Dekan

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Buch- u. Zeitungsdruck GmbH., Berlin SO 36

Meinem Freunde und Kameraden
Jürgen Asser
gewidmet!

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Staatsinstitut der Hansischen Universität auf Anregung von Herrn Professor Dr. P. Rabe ausgeführt.

Ich danke meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. P. Rabe, für das rege Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegenbrachte.

Hamburg, im November 1936.

Hans Walther.

Inhaltsübersicht

I. Einführung 7

II. Versuchsteil

Kapitel 1: Versuche in der Reihe n-, epi- und h-Hydro-cinchonin 10

1. Basizität der Alkohole 11
2. Darstellung von n-, epi- und h-Hydro-cinchonin-bromid durch Einwirkung von Phosphor-bromid auf n-Hydro-cinchonin 11
3. Einwirkung von Silbersulfat auf das n-Bromid in schwefelsaurer Lösung 13
4. Einwirkung von Silbernitrat auf die Bromide in salpetersaurer Lösung 13
5. Einwirkung von Silberacetat auf n- und epi-Bromid in essigsaurer Lösung 14
6. Einwirkung von methylalkoholischem Natron auf die Bromide 15
7. Die Benzoesäure-ester 16
8. Hydrolyse der Benzoesäure-ester 17
9. Einwirkung von Silberbenzoat auf das n- und epi-Hydro-cinchonin-bromid in Methylalkohol 17
10. Einwirkung von Natrium-methylat auf h-Hydro-cinchonin-bromid und Vergleich der Methyl-äther I und II 19
11. Einwirkung von Silberbenzoat auf h-Hydro-cinchonin-bromid in Aceton, Rückverwandlung in die Chinuklidin-Reihe . . 20

Kapitel 2: Versuche in der Reihe n-, epi- und h-Hydro-chinin . . 21

1. Basizität der Alkohole n- und epi-Hydro-chinin und ihrer Bromide 21
2. Einwirkung von Phosphor-bromid auf n-Hydro-chinin; n- und epi-Bromid 21
3. Einwirkung von Silbersulfat auf die Bromide in schwefelsaurer Lösung 25
4. Einwirkung von methylalkoholischem Natron auf n- und auf epi-Hydro-chinin-bromid 26
5. Die Benzoesäure-ester 27
6. h-Hydro-chinin-methyl-äther 29

Kapitel 3: Ueber die Einwirkung von Phosphor-bromid auf Chinin und die Hydrierung von h-Chinin-methyl-äther zu h-Hydro-chinin-methyl-äther 30

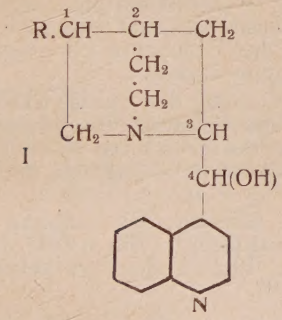
III. Zusammenfassung und Auswertung der Versuchsergebnisse . . 33

Zum Umbau von China-alkaloiden als 1,2-Hydraminen zu 1,1-Hydraminen

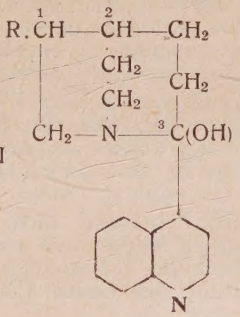
Vor einigen Jahren hat Scheel[1]) in seiner Dissertation ein „isomeres Hydro-chinchonin-bromid" beschrieben. Er hatte es bei der Einwirkung von Phosphor-bromid (einem Gemisch von Penta- und Tri-bromid) auf Hydro-cinchonin neben dem schon bekannten Hydro-cinchonin-bromid[2]) aufgefunden.

Die weitere Untersuchung[3]) jenes „isomeren Hydro-cinchonin-bromides" führte zu der überraschenden Erkenntnis, daß es nicht ein Bromwasserstoffsäure-ester des Hydro-cinchonins ist, sondern daß bei seiner Bildung der Chinuklidin-ring unter Aufnahme des Brücken-Kohlenstoffatoms in ein bisher unbekanntes Ringsystem umgebaut wird.

Der dem Bromid von Scheel zugrunde liegende Alkohol wurde in Anlehnung an die Unterscheidung von strukturisomeren Monosacchariden kurz als hetero-Hydro-cinchonin oder noch kürzer als h-Hydro-cinchonin benannt.



I



II

Cinchonin R = CH_2 : CH. h-Cinchonin R = CH_2 : CH.
Hydro-cinchonin R = CH_3 . CH_2. h-Hydro-cinchonin R = CH_3 . CH_2.

Das natürlich vorkommende Hydro-cinchonin gehört zu den 1,2-Hydraminen, das aus ihm künstlich gewonnene h-Hydro-cinchonin zu den 1,1-Hydraminen. Jenes ist ein sekundärer, dieses ein tertiärer Alkohol.

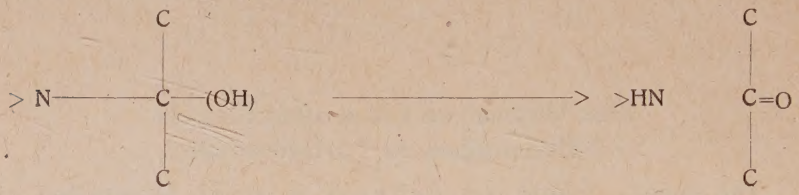
In der Geschichte der Aufklärung der Konstitution des Chinins und der anderen Alkaloide der China-Rinde wurden sie zuerst als „tertiäre Alkohole" aufgefaßt.

[1]) Kurt-Christian Scheel: Ueber die Bromwasserstoffsäure-ester von China-Alkoholen. Diss. Hamburg 1932.

[2]) Franz Cohausz. Diss. Hamburg 1930.

[3]) Liebigs Annalen 514, 61 (1934).

Diese Auffassung zeitigten Arbeiten[4]) von v. Miller und Rohde[5]) und von W. Koenigs[6]). Jene deuteten die Pasteursche Umlagerung der China-Alkaloide in die sogenannten Toxine (China-Toxine) im Sinne des Schemas



Und W. Koenigs verwertete erstens „die Bildung identischer Anhydro- und verschiedener Desoxy-derivate". Sie lasse sich „am leichtesten erklären, wenn man in Anlehnung an Pasteurs scharfsinnige Interpretation wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in der sogenannten zweiten Hälfte des Moleküls der China-Alkaloide annimmt, und wenn man ferner als eines dieser asymmetrischen Kohlenstoff-atome dasjenige betrachtet, welches das Hydroxyl trägt. Dieses Hydroxyl muß dann ein tertiäres sein, weil bei Ersetzung desselben durch Wasserstoff nicht identische, sondern verschiedene Desoxy-basen entstehen, während bei Austritt dieses Hydroxyls mit einem Wasserstoff-atom des benachbarten Kohlenstoff-atoms die Asymmetrie des mit dem Hydroxyl verbundenen Kohlenstoffs verschwindet und daher identische Anhydro-basen resultieren". Zweitens verwerteten Koenigs und Höppner ein negatives Resultat[7]). Sie hatten sich „vergebens bemüht, durch Einwirkung von weniger Chromsäure ... ein ... Keton zu fassen, welches zwei Wasserstoffatome weniger enthalten sollte, als das Cinchonin ... Dieses Resultat spricht außer anderen Argumenten ebenfalls dafür, daß das Cinchonin eine tertiäre und nicht etwa eine sekundäre Alkoholgruppe enthält".

Anfangs vertrat auch Rabe[8]) diese Auffassung der China-Alkaloide als tertiäre Alkohole. Er stützte sich auf die Spaltung der Isonitroso-derivate der Toxine in eine Chinolin-carbonsäure und ein Nitril (nach der Methode von Beckmann). Dementsprechend schrieb er dem Hydro-cinchonin die obige Formel II zu.

Freilich bestand eine Schwierigkeit, nämlich den „Abbau des Cinchens zu Merochinen und Lepidin" zu erklären[9]). Sie wurde durch den Abschluß der analytischen und den Beginn der synthetischen Bearbeitung der China-Alkaloide beseitigt[10]).

---

[4]) Schon vor v. Miller und Rohde hatte Skraup (mit Würst W. M. X. 228 [1889]) in Verwertung der „Pasteurschen Hypothese" befruchtende Gedanken über die Bindung des Hydroxyls ausgesprochen. Er nimmt an, „das Carboxyl-kohlenstoff-atom der Chininsäure und Cinchoninsäure vermittle die Verknüpfung beider Alkaloidhälften, es sei im unverletzten Molekül asymmetrisch und verliere die Asymmetrie bei der Spaltung". „Ferner ist sicher, daß, wenn es (das verknüpfende Kohlenstoff-atom) nicht mit einem Hydroxyl oder einer analogen Atomgruppe in Verbindung steht, es mindestens mit drei Valenzen an Kohlenstoff oder Stickstoff gebunden, der Cincholoipon liefernde Rest, die sogenannte zweite Hälfte, mit ihm also mindestens zweifach verknüpft sein muß." Und der dritte (in unserem Zusammenhange wichtigste) Gedanke ist: „Selbstverständlich kann eine solche dreifache Bindung noch immer in Betracht kommen, wenn das asymmetrische Kohlenstoff-atom ein Hydroxyl bindet."

[5]) B 27, 1187 und 1279 (1894); 28, 1056 (1895); 33, 3214 (1900).

[6]) B 29, 374 (1896).

[7]) B 31, 2358 (1898).

[8]) A 350, 180 (1906).

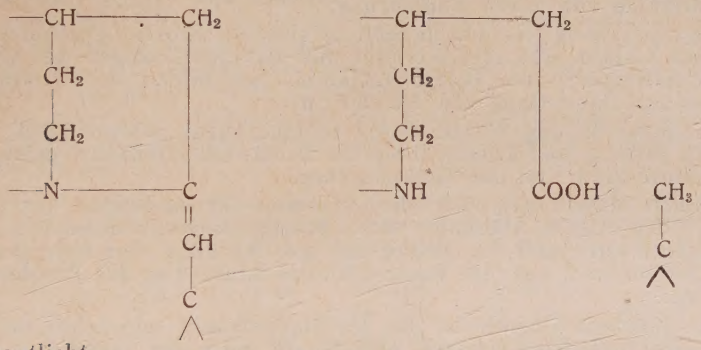
[9]) A 350, 186 (1906).

[10]) Rabe B 40 3655 (1907); 41, 62 (1908); A 364, 330 (1909); 365, 353 (1909).

Die Alkaloide lassen sich nämlich entgegen dem oben erwähnten negativen Resultat von Koenigs doch unter Verlust von 2 Wasserstoff-atomen in Ketone, die China-Ketone, oxydieren. Und umgekehrt gelang es, eines dieser Ketone, das Cinchoninon, durch Reduktion mittels nascierenden Wasserstoffs in das Alkaloid, das Cinchonin, zurückzuverwandeln. Außerdem gab der Abbau des eben erwähnten Cinchoninons[11]) einen sicheren Aufschluß über die Stellung der Alkoholgruppe CH (OH) in dem Molekül der China-Alkaloide: sie verknüpft den Chinolinkern mit der „anderen Hälfte", dem Chinuklidinkern.

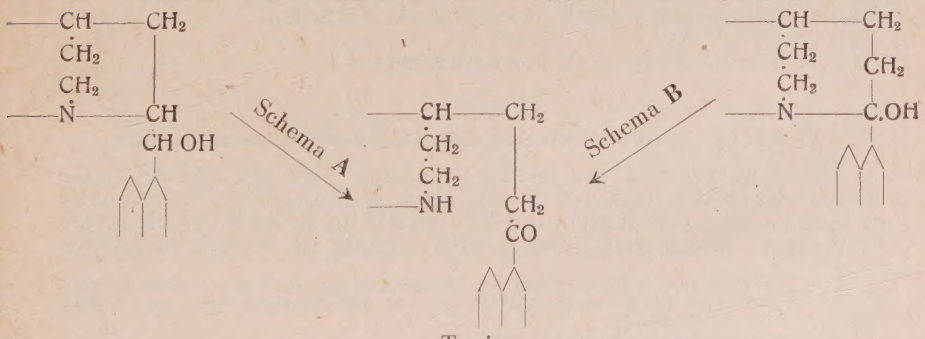
So ist für das Hydro-cinchonin die Formel I bewiesen. Die China-Alkaloide sind also keine tertiären Alkohole, sondern sekundäre, sie sind keine 1,1-, sondern 1,2-Hydramine.

Von da an brauchte man zur Erklärung des „Abbaus" des Cinchens zu Merochinen und Lepidin nicht mehr „eine Atomverschiebung" anzunehmen[12]). Er stellt eine Hydrolyse dar und wird durch das Schema:



verdeutlicht.

Jene Schwierigkeit war verschwunden. Dafür trat eine andere auf, die Erklärung des Verlaufs der Pasteurschen Umlagerung[13]). Sie verläuft im Sinne des Schemas A, während man früher ihren Verlauf im Sinne des Schemas B aufgefaßt hatte:



[11]) Rabe, B 41, 62 (1908).
[12]) Rabe, A 350, 186 (1906).

[13]) Wobei zu beachten ist, daß sie bei Pasteur unter heftigen Bedingungen, und bei den Untersuchungen von v. Miller und Rohde bereits unter milden Bedingungen (Erhitzen mit verd. Essigsäure) vor sich geht.

In beiden Fällen findet „Atomverschiebung" statt, wobei eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung gelöst wird. Der Unterschied besteht darin, im Falle A ändern sich nicht nur Liganden an einem C-atom, sondern noch an einem zweiten, dem benachbarten. Im Falle B hatte man gleichsam die Umkehrung der Bildung von Aldehyd-Ammoniak aus Aldehyd und Ammoniak angenommen.

An dieser Stelle breche ich die geschichtliche Betrachtung ab[14]). Von der Auffindung des h-Hydro-cinchonin-bromids war ich ausgegangen. Inzwischen[15]) hatte man das h-Hydro-cinchonin (Formel II) selbst in die Hände bekommen. Unerwarteterweise ähnelt es nicht einem Aldehyd-Ammoniak. Denn man vermochte es nicht im Sinne des Schemas B in das Toxin des Hydro-cinchonins umzulagern.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Rabe habe ich die Untersuchung der Umlagerungen fortgesetzt. Und zwar beschränkte ich mich auf Umlagerungen aus der Reihe der 1,2-Hydramine in die Reihe der 1,1-Hydramine und deren Umkehrung.

In präparativer Hinsicht handelt es sich um Bromwasserstoffsäureester aus Chinin, aus Hydro-chinin und besonders wegen der Gunst der Verhältnisse[16]) aus Hydro-cinchonin. Sie bilden das Ausgangsmaterial zur Darstellung von Aethern.

Um tiefer in das Wesen dieser Umlagerungen einzudringen, verglich ich Bildung und Umwandlung der Bromwasserstoffsäure-ester, der Benzoesäure-ester und der Methyl-aether.

Endlich untersuchte ich die isomeren Verbindungen der vier Reihen der China-Alkohole, der Bromwasserstoffsäure-ester, der Benzoesäure-ester und der Aether auf ihre Basizität oder richtiger, da sie ja Amine sind, auf ihre Basen-bildende Kraft. Um das Problem zu erläutern:

Aus welchem Grunde ist das Hydro-cinchonin schwächer basisch als das epi-Hydro-cinchonin, obwohl sie nach der räumlichen Anordnung in bezug auf 3 der 4 asymmetrischen Kohlenstoff-atome gleich und nur in bezug auf das 4., das alkoholische Hydroxyl tragende Kohlenstoff-atom verschieden sind?

Oder anders ausgedrückt: Kann man bei räumlicher Isomerie aus Unterschieden in der Basizität auf einen kleineren oder größeren Abstand zwischen Atomen bzw. Atomgruppen schließen?

Versuchsteil

Kapitel 1

Versuche in der Reihe n-, epi- und h-Hydro-cinchonin

Die Beschreibung der Versuche beginne ich mit dieser Reihe stereo- und strukturisomerer Alkohole aus zwei Gründen: erstens hatte man im hiesigen Chemischen Institute gerade an dieser Reihe die ersten Erfahrungen gesammelt[17]), und zweitens konnte ich mich infolgedessen

[14]) Es schließt sich an die Synthese der China-Ketone aus den Toxinen durch indirekte Oxydation, sowie die Reduktion der China-Ketone zu den Alkaloiden auch mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff.

[15]) Privatmitteilungen von Herrn Prof. Rabe.

[16]) Das Hydro-cinchonin enthält am Chinuklidin-kern keine ungesättigte Seitenkette (nicht Vinyl, sondern Aethyl) und am Chinolin-kern keine Methoxy-gruppe.

[17]) Der eine Teil der schon vor mir gesammelten Erfahrungen ist in den Dissertationen von Franz Cohausz, Hamburg 1930, und von Kurt-Christian Scheel, Hamburg 1932, sowie in der Mitteilung von Rabe, Haeussler und Hochstätter A 514, 61 (1934) enthalten, den anderen Teil machte mir Herr Prof. Rabe durch Privatmitteilungen zugänglich.

am leichtesten mit der präparativen Seite meiner Aufgaben vertraut machen.

1. Basizität der Alkohole

Die Basizität der beiden epimeren Alkohole, des n- und des epi-Hydro-cinchonins, ist nach den Ergebnissen der fraktionierten Verteilung nicht die gleiche, der epi-Alkohol ist danach die stärkere Base.[18]) Zu den gleichen Ergebnissen führten Messungen mit Hilfe des Universalindikators von Merck.

Auf gleichen Wegen wurde die Basizität des strukturisomeren h-Hydro-cinchonins ermittelt. Es ist nicht mehr basisch.

Die Messungen mit dem Universalindikator

Ich löste äquimolekulare Mengen der betreffenden Basen in einer bestimmten Menge 96prozentigem Alkohol und versetzte die Lösung mit einer ebenfalls genau gemessenen Menge ausgekochten Wassers. Zu 8 ccm der betreffenden Lösung gab ich in einem Reagenzglas von 20 ccm Inhalt 2 Tropfen des Universalindikators von Merck und verglich die erhaltenen Werte mit der Farbskala.

Das destillierte Wasser mußte vor dem Versuch ausgekocht werden, um gelöste Kohlensäure zu entfernen. Die Messungen führte ich bei Tageslicht aus.

Das Ergebnis der Messungen[19]) gibt die nachfolgende Tabelle wieder.

Substanz	Einwaage	Aethanol	Wasser	Wert für pH
n-Hydro-cinchonin	0,160	50 ccm	35 ccm	9
epi- „	0,167	50 ccm	35 ccm	etwas über 9
h- „	0,160	50 ccm	35 ccm	etwas unter 7

2. Darstellung von n-, epi- und h-Hydro-cinchonin-bromid durch Einwirkung von Phosphor-bromid auf n-Hydro-cinchonin

Bei ihrer Darstellung bediente ich mich der im hiesigen Institut ausgearbeiteten Vorschrift. Das Hydro-cinchonin wurde nach den Angaben von Scheel bromiert. Ich erhielt aus 150 g Hydro-cinchonin 142,8 g eines öligen Bromierungsproduktes, das sind 78,3 % der theoretischen Ausbeute.

Das Rohprodukt zerlegte ich mittels der fraktionierten Verteilung in 12 Fraktionen. In der schwächst-basischen Fraktion fiel das neutrale h-Hydro-cinchonin-bromid an. Es wurde über das Di-nitrat gereinigt. Aus den mittleren Fraktionen isolierte ich neben Hydro-cinchen das ölige epi-Hydro-cinchonin-bromid. Es wurde ebenfalls als Di-nitrat der Reinigung unterworfen. Die letzten vier Fraktionen enthielten das stärkst-basische Bromid, das n-Hydro-cinchonin-bromid[20]).

Das ölige epi-Hydro-cinchonin-bromid geht, wie ich gefunden habe, bei Berührung mit Wasser in das feste Hydrat der

[18]) Siehe unten: den Versuch der Hydrolyse von epi-Hydro-cinchonin-bromid auf Seite 13.

[19]) Die Unterschiede erkennt man besonders deutlich, wenn man die Lösungen nebeneinander vor der Skala vergleicht.

[20]) Siehe auch Franz Cohausz, Diss. Hamburg 1930, und Kurt-Christian Scheel, Diss. Hamburg 1932.

Formel $C_{19}H_{23}N_2Br \cdot 2H_2O$ über. Farblose Prismen vom Schmelzpunkt 61—62° (unter Trübung). $[\alpha]_D^{20°} = +36°$ in Aethanol.

0,2127 g verloren beim einstündigen Erhitzen 0,0195 g H_2O.
$C_{19}H_{23}N_2Br \cdot 2H_2O$ (395,1), ber. H_2O = 9,11 %
gef. H_2O = 9,16 %

Das aus dem Hydrat zurückgewonnene ölige epi-Bromid zeigte $[\alpha]_D^{20°} = +41{,}7°$.

0,21054 g Substanz : 0,1099 g AgBr
$C_{19}H_{23}N_2Br$ (359), ber. Br = 22,25 %
gef. Br = 22,22 %

Die Eigenschaften und Konstanten der drei Bromide und des Hydro-cinchens enthält die nachstehende Tabelle.

Name	Beschaffenheit	Fp.	$[\alpha]_D$	Farbe und Kristallform	Zu reinigen mit Hilfe des Salzes:
n-Hydrocinchoninbromid	krist.	101/102	+72°	grünstichig Prismen	Monobrom-hydrat schwer löslich in Alkohol
epi-Hydrocinchoninbromid wasserfrei	ölig	—	+41,7°	farblos	Di-nitrat schwer löslich in Wasser
wasserhaltig	krist.	61—62°	+36°	farblose Prismen	
h-Hydro cinchoninbromid	krist.	131/132	+182°	farblos Blättchen	Di-nitrat schwer löslich in Wasser
Hydrocinchen	krist.	147	+57°	farblos gedrungene Kristalle	saures d-Tartrat schwer löslich in Alkohol

Die Basizität der drei Bromide ist nach dem Ergebnis der fraktionierten Verteilung verschieden, und zwar ist das n-Bromid am stärksten basisch. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte ich durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration mittels des Universalindikators von Merck.

Die gemessenen Werte gibt die folgende Tabelle wieder:

Name	Einwaage	Aethanol	Wasser	Wert für pH
n-Bromid	0,140	50 ccm	35 ccm	7,5
epi- „	0,140	49 ccm	34 ccm	7,0
h- „	0,058	20 ccm	6 ccm	5 bis 5,5

3. Einwirkung von Silbersulfat auf das n-Bromid in schwefelsaurer Lösung

Eine Auflösung bzw. Suspension von 2,5 g Silbersulfat, 2,1 g n-Bromid in 20 ccm 5/n Schwefelsäure erhitzte ich 48 Stunden im Wasserbade zum Sieden. Die Abspaltung von Brom konnte nicht nachgewiesen werden.

4. Einwirkung von Silbernitrat auf die Bromide in salpetersaurer Lösung

Ich erhitzte die drei Bromide mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung. Im Unterschiede zum voraufgehenden Versuch arbeitete ich also im homogenen Medium.

Die drei Versuche, die noch nicht unter ganz gleichen Bedingungen vorgenommen wurden, hatten folgendes Ergebnis: Die Geschwindigkeit der Veränderung war verschieden, das n- Bromid wurde sehr langsam, das epi-Bromid wurde langsam und das h-Bromid rasch unter Herausnahme von Brom verändert. — Die Reaktionsprodukte waren:

Aus n-Bromid erhielt ich etwa 30 % n-Base; epi- und h-Base konnte ich nicht auffinden, ebenso nicht Anhydro-Base; es dürfte neben der Hydrolyse eine Oxydation eingetreten sein.

Aus epi-Bromid erhielt ich etwa 33 % epi-Base, neben etwa 1 % n-Base und 1 % Anhydro-Base. Auch hier dürfte Oxydation nebenherlaufen.

Aus h-Bromid erhielt ich so gut wie quantitativ das h-Hydrocinchonin.

Versuch 1. Hydrolyse des n-Bromids

Eine Auflösung von je 3 g n-Bromid und Silbernitrat in 20 ccm 2 n-Salpetersäure wurden 144 Stunden zum Sieden erhitzt. Dabei schied sich langsam Silberbromid ab und die Lösung färbte sich dunkel. Die Herausnahme des Broms war noch nicht beendet. Nach dem Abfiltrieren vom Silberbromid wurde das Filtrat mit Aether überschichtet und unter Umschütteln mit Ammoniak versetzt. Es schieden sich 1,2 g n-Hydro-cinchonin vom F. 268° ab, das sind 50 % der Theorie. Die ätherische Lösung hinterließ 0.2 g unverändertes n-Bromid.

Versuch 2. Hydrolyse des epi-Bromids.

38.8 g Di-nitrat, das sind 30,0 g epi-Bromid, 21 g Silbernitrat und 280 ccm Wasser erhitzte ich 12 Stunden zum Sieden, wobei die Lösung sich tiefbraun färbte. Die Umsetzung war beendet, denn eine Probe enthielt nach dem Abfiltrieren des Silberbromids kein Brom mehr. Aus der Reaktionsflüssigkeit wurde die Base mit Hilfe von Ammoniak in Aether gedrückt, wobei geringe Mengen von Schmieren ungelöst blieben. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen 12 g eines Oeles, das nach kurzem Stehen erstarrte. Bei der fraktionierten Verteilung fielen an als Hauptprodukt und stärkere Base die epi-Base, daneben geringe Mengen von n-Base und von Anhydro-Base: alle drei Verbindungen wurden durch Schmelzpunkt und spezifisches Drehungsvermögen als solche charakterisiert. — Toxin war nicht mittels Diazobenzolsulfosäure nachzuweisen.

Versuch 3. Hydrolyse des h-Bromids

2,9 g Di-nitrat, das sind 2,2 g h-Bromid, wurden mit 20 ccm 2 n-Salpetersäure und 5 g Silbernitrat 12 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei die Lösung sich braun färbte und alles Brom aus dem Bromid herausgenommen wurde. Die gebildete Base wurde in üblicher Weise mittels Ammoniak und Aether isoliert. So resultierten 1,6 g h-Hydrocinchonin oder 89 % der Theorie. Schon das Rohprodukt zeigte in Aethanol $[a]_D^{20} = +147{,}2^0$, während die aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Substanz $[a]_D^{20\,0} = +148{,}2^0$ zeigte und bei 201—203° schmolz.

5. Einwirkung von Silberacetat auf n- und epi-Bromid in essigsaurer Lösung

Die beiden Versuche wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Das Ergebnis war verschieden, denn aus dem n-Bromid erhielt ich geringe Mengen n-Base und Anhydro-Base, in der Hauptmenge das Toxin, dagegen isolierte ich im Falle des epi-Bromids der Hauptmenge nach epi-Base, in Spuren n-Base, sehr wenig h-Base neben wenig Anhydro-Base; Toxin war nicht zu erkennen.

Versuch 1. n-Bromid wurde in folgender Weise mit Silberacetat in essigsaurer Lösung zur Einwirkung gebracht.

28,7 g (1 Mol.) und 21,6 g Eisessig wurden unter Umschütteln in eine Auflösung bzw. Suspension von 20,1 g (1,5 Mol.) Silberacetat in etwa 250 ccm Wasser von 80° gegossen unter Nachspülen mit 40 g Wasser. Dann wurde die Reaktionsmasse 35 Minuten im kochenden Wasserbade erhitzt. Das Brom war so gut wie quantitativ aus dem Bromid herausgenommen. Die erkaltete Reaktionsmasse wurde vom ausgeschiedenen Silbersalz abfiltriert, mit Ammoniak versetzt und ausgeäthert. Der Aether hinterließ 22,6 g eines braunen, zähflüssigen Oeles. Das Rohöl zeigte $[a]_D^{20} = +7.8^0$ und gab die Toxin-reaktion (Diazo-benzol-sulfo-säure).

Der fraktionierten Verteilung unterwarf ich 18.6 g Rohöl. In der schwächst-basischen Fraktion befanden sich 0.6 g Hydro-cinchen, identifiziert durch Schmelzpunkt (142—143°) und spezifische Drehung $[a]_D^{20} = +56{,}8^0$.

Aus der folgenden Fraktion erhielt ich 0,1 g n-Hydro-cinchonin, F. 266—267°, $[a]_D^{20} = +205^0$, neben 1,3 g eines Gemenges von Kristallen und Oel. Die drei folgenden Fraktionen bestanden im wesentlichen aus Toxin. Die 3. Fraktion zeigte $[a]_D^{19} = +2.7^0$ (4,2 g Oel), die 4. Fraktion $[a]_D^{20} = -5{,}6^0$ (3,7 g Oel), die 5. Fraktion $[a]_D^{20} = -6.8^0$ (2,0 g Oel). Zur Identifizierung des Toxins diente das Di-pikrat des Phenyl-hydrazons. (Zersetzungspunkt: 207—209°.)

Versuch 2. In der gleichen Weise wie bei Versuch 1 behandelte ich 28,7 g epi-Bromid. Als Reaktionsprodukt fielen 23,1 g Rohöl an. Dieses Rohöl gab keine Toxin-Reaktion und zeigte $[a]_D^{20} = +73.3^0$. Aus ihm schieden sich 4.4 g Kristalle von $[a]_D^{19\,0} = +76{,}4^0$ ab; sie erwiesen sich als ein Gemenge von epi-Base und Anhydro-Base. Die Anwesenheit von Anhydro-Base folgt: 1. aus der Entfärbung von Permanganat, und 2. aus der Drehung, denn für Anhydro-Base beträgt sie $[a]_D^{20\,0} = +56^0$ und für epi-Base $[a]_D^{20} = +88^0$.

Für den Nachweis der epi-Base diente das Verhalten gegenüber Benzoylchlorid. Durch Umsetzung mit Benzoylchlorid entstand das

Mono-Chlor-hydrat des Benzoyl-epi-hydro-cinchonins. Die aus ihm in Freiheit gesetzte Benzoylverbindung schmolz bei 152—154° (siehe unten).

Die von jenen 4,4 g abfiltrierte acetonische Lösung hinterließ 15 g Rohöl, das in sechs Fraktionen zerlegt wurde.

Die 1., schwächstbasische Fraktion enthielt die in Aether schwerer lösliche h-Base und die in Aether leichter lösliche Anhydro-Base. Beide etwa je 0.1 g. Die h-Base wurde erkannt am Schmelzpunkt (201—203°) und am Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = +149{,}7°$, die Anhydro-Base an ihrem Verhalten gegenüber Permanganat und an ihrem Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = +70{,}0°$

Fraktion 2 lieferte etwa 0,1 g h-Base $[\alpha]_D^{20} = +152{,}8°$, F. = 201—203°.

Fraktion 3 1,5 g epi-Base $[\alpha]_D^{20} = +86{,}8°$, F. = 122—128°.

Die drei letzten Fraktionen enthielten fast reine epi-Base.

Fraktion 4 bestand aus 3,0 g $[\alpha]_D^{19} = +81{,}7°$, F. 116—120°.

Fraktion 5 bestand aus 3,0 g $[\alpha]_D^{20} = +81{,}3°$, F. 116—120°.

Fraktion 6 bestand aus 4,5 g $[\alpha]_D^{20} = +80{,}0°$, F. 116—120°.

6. Einwirkung von methylalkoholischem Natron auf die Bromide

Schon Cohausz untersuchte die Einwirkung von methylalkoholischem Alkali auf das n-Hydro-cinchonin-bromid. Er erhielt, wie zu erwarten, Hydro-cinchen. Dieses hatte man bereits aus Hydro-cinchonin-chlorid erhalten. Cohausz zeigte, daß aus dem Bromid der Halogenwasserstoff wesentlich rascher herausgenommen wird, als aus dem Chlorid.

Meine Aufgabe war es nun, das Verhalten der beiden epimeren Bromide, nämlich des n- und des epi-Hydro-cinchonins, nebeneinander zu studieren.

Versuch 1. 5 g n-Bromid unterwarf ich der Einwirkung einer Lösung von metyhlalkoholischem Natron, bereitet aus 3 g Natrium und 70 ccm 90%igem Methylalkohol. Nach 48stündigem Kochen entfernte ich den Methylalkohol unter Minderdruck und nahm das abgeschiedene Oel in Aether auf. Ausbeute 3,8 g.

Aus dem Oel schieden sich beim Anreiben mit Aether 1,8 g Hydro-cinchen ab. F. 147°, $[\alpha]_D^{19} = +57{,}8°$. Aus der ätherischen Mutterlauge hinterblieb ein Oel mit $[\alpha]_D = +49{,}4°$. Aus ihm schieden sich weitere Mengen von Hydro-cinchen ab.

Ob neben dem Hydro-cinchen die dia-stereo-isomere Anhydro-Base gebildet war, oder ob noch eine Reaktion anderer Art als Abspaltung von Bromwasserstoff stattgefunden hatte, sei dahingestellt.

Versuch 2. 20 g des öligen epi-Bromids lieferten bei gleicher Bedingung 13 g Rohöl. Ueber seine Zusammensetzung gilt stofflich das gleiche wie bei dem entsprechenden Oel von Versuch 1. In reiner Form fielen 3 g Hydro-cinchen an.

Der analoge Versuch mit h-Bromid ist von Scheel[21]) beschrieben. Nach seinen Angaben war unter Rückverwandlung des Homochinuclidin-Ringes in den Chinuclidin-Ring Hydro-cinchonin und vielleicht auch epi-Hydro-cinchonin entstanden.

[21]) Diss. Kurt-Christian Scheel, Hamburg 1932, Seite 42.

7. Die Benzoesäure-ester

Die Darstellung der Benzoesäure-ester oder Benzoylderivate gelang durch Erhitzen des betreffenden Alkohols mit Benzoyl-chlorid in Benzol nur beim Hydro-cinchonin und epi-Hydro-cinchonin, jedoch nicht beim h-Alkohol. Ebensowenig ließ sich der h-Alkohol nach Schotten-Baumann benzoylieren. Den Benzoesäure-ester des h-Alkohols gewann ich aus dem epi-Bromid mittels Silberbenzoat (siehe Abschnitt 9). — Bei der Hydrolyse lieferte jeder der drei Benzoesäure-ester den formal zugrunde liegenden Alkohol zurück.

Versuch 1. Benzoesäure-ester des n-Hydro-cinchonins

Zu seiner Darstellung erhitzte ich 12 g Hydro-cinchonin mit 15 g Benzoyl-chlorid und 30 ccm Benzol eine Stunde zum Sieden. Es resultierten 17 g Benzoesäure-ester-chlorhydrat und daraus mit Lauge 10,6 g Benzoyl-hydro-cinchonin[22]). Aus Aether farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 118° und $[a]_D^{20}$ in Aethanol $= -23{,}2°$ (in 25 ccm Lösung 0,1350 g; $l = 2$ dm, $a = -36°$).

Versuch 2. Benzoesäure-ester des epi-Hydro-cinchonins

In der oben beschriebenen Weise erhielt ich aus 1,0 g epi-Hydro-cinchonin über das Chlorhydrat hinweg 1,0 g epi-Benzoyl-hydro-cinchonin[23]). Aus Aether derbe, farblose Prismen vom Schmelzpunkt 156 bis 157° und $[a]_D^{20°}$ in Aethanol $= +154{,}6°$ (in 25 ccm Lösung 0,1637 g: $l = 1$ dm, $a = +2{,}53°$).

Die Umsetzung mit Benzoyl-chlorid schien beim epi-Alkohol rascher zu verlaufen als beim n-Alkohol.

Versuch 3. Verhalten von h-Hydro-cinchonin gegenüber Benzoyl-chlorid

Es trat keine Ester-bildung ein. Denn als ich 0,6 g h-Alkohol mit 1 g Benzoyl-chlorid und 5 ccm Benzol vereinigte, erfolgte im Unterschied zu den Versuchen 1 und 2 keine Erwärmung, und nach dem Erhitzen hatte sich kein Ester gebildet, dagegen gewann ich beim Aufarbeiten 0,4 g unveränderten h-Alkohol zurück.

Die Wiederholung des Versuches mit einer noch größeren Menge des h-Alkohols hatte dasselbe negative Ergebnis.

Ebensowenig war eine Benzoylierung zu erreichen nach Schotten-Baumann, als ich 5 g h-Base mit 12 g Benzoyl-chlorid in 30 ccm Benzol und Lauge unter Schütteln behandelte.

Basizität der drei Benzoesäure-ester. Am stärksten basisch ist der Benzoesäure-ester der epi-Reihe, dann folgt der n-Ester, endlich der h-Ester:

---

[22]) Dieselbe Verbindung erhält man aus n-Bromid und Silberbenzoat in Aceton, wie Scheel, Diss. Seite 41, beschrieben hat. Die von ihm angegebenen Konstanten weichen von meinen Werten etwas ab. Ich fand folgende Konstanten: $[a]_D^{20°} = -24{,}0°$ F. = 119—120°.

[23]) Die gleiche Verbindung hat Suszko auf gleichem Wege erhalten. Siehe C. 1935 I 2181.

Name	Einwaage	Aethanol	Wasser	Wert für pH
1. n-Benzoyl-hydro-cinchonin	0,160	37 ccm	26 ccm	neutral (7)
2. epi-Benzoyl-hydro-cinchonin	0,060	14 ccm	10 ccm	8,5—9
3. h-Benzoyl-hydro-cinchonin	0,250	55 ccm	39 ccm	5,5 (sauer)

Die Unterschiede in der Basizität des n- und des epi-Benzoesäure-esters sind etwa ähnlich den Unterschieden bei den entsprechenden Bromiden. Vergleicht man aber die beiden h-Ester, das h-Bromid und h-Benzoat, so reagieren sie beide neutral. Die beobachtete saure Reaktion des h-Benzoesäure-esters erklärt sich dadurch, daß der Benzoesäure-ester außerordentlich viel rascher hydrolysierbar ist als der Bromwasserstoffsäure-ester.

8. Hydrolyse der Benzoesäure-ester

Die Hydrolyse der drei Benzoesäure-ester nahm ich mit verdünnter Schwefelsäure (Versuch 1—3) und mit wässerig-metylalkoholischer Lauge (Versuch 4—6) vor. In allen Fällen erhielt ich den zugrunde liegenden Alkohol als einziges Reaktionsprodukt.

Versuch 1. 5 g n-Benzoyl-hydro-cinchonin wurden mit 50 ccm 2 n-Schwefelsäure 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Gewonnen 3 g n-Hydro-cinchonin.

Versuch 2. 4 g epi-Benzoyl-hydro-cinchonin wurden mit 35 ccm 2 n-Schwefelsäure 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Gewonnen 2,8 g epi-Hydro-cinchonin vom F. = 125—126°.

Versuch 3. Ebenso lieferten 2 g h-Benzoyl-hydro-cinchonin 1,4 g h-Hydro-cinchonin vom F. = 201—202°. Jene 2 g waren mit 10 ccm 2 n-Schwefelsäure nur eine Stunde zum Sieden erhitzt.

Versuch 4. 8 g n-Benzoyl-hydro-cinchonin wurden mit 80 ccm wässerigen Methylalkohol und 3,2 g NaOH versetzt. Schlagartig erfolgte die Abscheidung des Hydro-cinchonins ein. Erhalten 5,6 g vom F. = 262—264° und $[\alpha]_D^{20}$ in Aethanol = + 186,6°.

Versuch 5. 1,1 g epi-Benzoyl-hydro-cinchonin wurden mit 10 ccm wasserhaltigem Methylalkohol und 2 ccm 30%iger Kalilauge 1½ Stunde zum Sieden erhitzt. Erhalten 0,8 g epi-Hydro-cinchonin vom F. = 127° und $[\alpha]_D^{20}$ in Aethanol = + 88,2°. Das Rohprodukt enthielt kein Hydro-cinchen, wie die Probe auf Kaliumpermanganat zeigte.

Versuch 6. 5 g h-Benzoyl-hydro-cinchonin[24]) wurden mit 175 ccm wässerigen Methylalkohol und 1,75 g NaOH kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Es resultierten als Rohprodukt 3,2 g und nach dem Umkristallisieren aus Methanol 2,8 g h-Hydro-cinchonin vom F. = 201 bis 203°. $[\alpha]_D^{20}$ war bei der rohen Base + 146,7°, bei der reinen + 151,5° in Aethanol.

9. Einwirkung von Silberbenzoat auf das n- und epi-Hydro-cinchonin-bromid in Methylalkohol

Außer der direkten Umsetzung von n- und epi-Hydro-cinchonin mit Benzoyl-chlorid untersuchte ich auch das Verhalten des n- und epi-

[24]) Seine Darstellung ist Seite 18 beschrieben.

Hydro-cinchonin-bromids gegenüber Silberbenzoat in absolutem Methylalkohol[25]). Der entsprechende Versuch mit dem h-Bromid steht noch aus.

Versuch 1. 64 g n-Bromid, 80 g frisch bereitetes Silberbenzoat und 500 ccm absoluten Methylalkohol erhitzte ich unter Rühren am Rückflußkühler. Bereits nach einer Stunde war die Reaktion beendet, denn die aus einer Probe isolierte Base war bromfrei. Nach dem üblichen Aufarbeiten hinterblieb ein Oel, das durchkristallisierte. Ein Mittel zum Umkristallisieren fand ich nicht auf. Daher reinigte ich mit Hilfe der fraktionierten Verteilung. Sie hatte bei der Zerlegung in sechs Fraktionen folgendes Ergebnis:

Fraktion	Gewicht	Farbe	Beschaffenheit	spezifische Drehung in absolut. Alkohol
1	2,4 g	hellgelb	rasch krist. Oel	= — 35,6°
2	1,4 g	weiß	rasch krist. Oel	= — 38,8°
3	3,7 g	weiß	rasch krist. Oel	= — 35,4°
4	4,2 g	weiß	rasch krist. Oel	= — 33,8°
5	4,6 g	weiß	rasch krist. Oel	= — 39,3°
6	5,3 g	gelb	ölig	= + 88,0°

Der Methoxylbestimmung unterwarf ich Kristalle aus der Fraktion 5, die den höchsten negativen Drehwert hatten.

21,02 mg Substanz: 3,83 ccm n/10 $Na_2S_2O_3$.
$C_{19}H_{26}ON_2$ (298) ber. CH_3O = 10,01 %
gef. CH_3O = 9,97 %

Nach der Zeiselbestimmung liegt nicht eine Benzoylverbindung, sondern ein Methyl-äther vor. Ich bezeichne ihn zunächst als Methyläther I, denn ein isomerer Aether ging bei der Umsetzung von h-Hydro-cinchonin-bromid mit Natriummethylat hervor (siehe unten).

Aus der Fraktion 6 konnte ich 0,5 g n-Hydro-cinchonin (F. = 257—262°) isolieren. Seine Entstehungsweise kann in doppelter Weise gedeutet werden. Entweder ist es schon in der methylalkoholischen Lösung, infolge der Anwesenheit von Wasser, oder erst bei der Aufarbeitung durch Hydrolyse von gebildetem n-Benzoe-säureester entstanden.

Der Methyläther I fällt wie gesagt als Oel an, das zum Teil kristallinisch erstarrt. Mit Hilfe der fraktionierten Verteilung erhält man ihn in langen, farblosen Nadeln. Sie sind in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln so leicht löslich, daß ich ihre Umkristallisation mit Hilfe eines Lösungsmittels nicht erreichte. Die Nadeln haben F. = 121—122° und $[\alpha]_D^{19}$ in Aethanol = — 41,4° (0,0164 g in 25 ccm Lösung; l = 2 dm, α = — 0,27°).

Versuch 2. 30 g epi-Bromid, 30 g Silberbenzoat und 200 ccm Methylalkohol wurden wie bei Versuch 1 behandelt. Die Umsetzung war erst nach 12 Stunden beendet. Als Reaktionsprodukt isolierte ich 24 g Oel. Es wurde durch fraktionierte Verteilung zerlegt in 6 Fraktionen. Aus den ersten 3 Fraktionen gewann ich durch Anreiben mit Aether 3,2 g vom F. = 136—139°, das h-Benzoyl-hydro-cin-

[25]) Mit Aceton als Lösungsmittel haben bereits Scheel, Diss. Hamburg 1932, Hochstätter und Haeussler (Privatmitteilung von Herrn Prof. Rabe) gearbeitet. Bei den Versuchen mit h-Bromid entstand ein Oel, dessen alkalische Verseifung n- und h-Hydro-cinchonin entstehen ließ.

chonin, welches weiter unten näher beschrieben wird. Die 4. Fraktion enthielt 1,9 g Hydro-cinchen (F. = 144°, $[\alpha]_D = +53{,}7^0$). Aus der Fraktion 5 konnte ich 2,5 g einer Substanz in kristallisierter Form abtrennen. Sie erwies sich als ein Methyl-äther, der aber nicht mit dem oben beschriebenen Methyl-äther identisch ist und daher zunächst als Methyl-äther II angesprochen wird. Näheres siehe unten.

Aus der Fraktion 6 schieden sich 2,4 g n-Hydro-cinchonin ab. Im Unterschied zu Versuch 1 mit dem n-Bromid fällt hier also nicht epi-Hydro-cinchonin, sondern infolge einer Umlagerung n-Hydro-cinchonin an. Wieder erhebt sich wie bei Versuch 1 die Frage des Entstehens der Alkohol-Base. Ist sie hinweg über den als Zwischenprodukt aufgetretenen Benzoesäure-ester durch dessen Verseifung im Laufe der Aufarbeitung (fraktionierte Verteilung, saures Medium) entstanden, oder hinweg über ein Radikal. Gegen die erste Annahme könnte man erwähnen, daß der Benzoesäure-ester des n-Hydro-cinchonins schwerer hydrolysierbar ist als der sehr leicht hydrolysierbare h-Benzoesäure-ester.

Der Benzoesäure-ester der h-Reihe, farblose Kristalle vom F. = 139—141°[26]), ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich und kann aus Aether umkristallisiert werden. $[\alpha]_D^{21}$ in Aethanol = $-18{,}2^0$ (0,1919 g in 25 ccm Lösung; l = 2 dm, $\alpha = -0{,}28^0$).

Seine Verseifung zu h-Hydro-cinchonin habe ich schon in Abschnitt 8 beschrieben.

Hydro-cinchonin-methyl-äther II

Das aus Fraktion 5 isolierte Präparat besaß folgende Konstanten: F. = 136—139°, $[\alpha]_D^{19}$ in Aethanol = $+172{,}9^0$ (0,0344 g in 25 ccm Lösung; l = 2 dm, $\alpha = +2{,}30^0$). Im übrigen sei auf Abschnitt 10 hingewiesen.

10. Einwirkung von Natrium-methylat auf h-Hydro-cinchonin-bromid[27]) und Vergleich der Methyl-äther I und II

In Abschnitt 9 sind zwei Methyl-äther beschrieben. Methyl-äther I war durch Umsetzung von n-Hydro-cinchonin-bromid mit Silberbenzoat in Methylalkohol gewonnen, der isomere Methyl-äther II bei der Umsetzung von epi-Hydro-cinchonin-bromid unter den gleichen Versuchsbedingungen, und zwar der Aether I in sehr hoher Ausbeute (neben Hydro-cinchonin), der Methyl-äther II in sehr geringer Ausbeute neben dem h-Benzoesäure-ester, Hydro-cinchen und n-Hydro-cinchonin.

Unter möglichstem Ausschluß der Luftfeuchtigkeit löste ich 4.9 g h-Hydro-cinchonin-bromid in 20 ccm absolutem Methylalkohol, fügte 20 ccm Natrium-methylat-Lösung hinzu (enthaltend 3 g Natrium) und erwärmte 72 Stunden. (Ich erwähne, daß die Reaktion nicht rasch verlief, aber ob zu ihrer Vollendung ein Kochen während 72 Stunden erforderlich war, habe ich nicht festgestellt.) Aus der Reaktionsflüssigkeit gewann ich in der üblichen Weise das Reaktionsprodukt. Es waren 4,8 g hellgelbes Oel mit $[\alpha]_D = +145{,}8^0$ in Aethanol. Mit Hilfe der fraktionierten Verteilung gewann ich als mittlere Fraktion ein Oel. Aus

[26]) Der Mischschmelzpunkt mit dem Benzoesäure-ester, der durch Umesterung des Toluol-sulfosäure-esters erhalten worden war, lag bei 138—139°. Siehe A 514, 68 (1934).

[27]) Der gleichen Einwirkung sollen unterworfen werden das n- und das epi-Bromid und die Benzoesäure-ester.

ihm kristallisierte 1 g eines Methyl-äthers aus, der, wie oben ausgeführt, zunächst als Methyl-äther II bezeichnet wird.

6,811 mg Substanz: 0,525 ccm N (22°, 765 mm). — 3,94 mg Substanz: 2,96 mg AgJ.

$C_{19}H_{26}ON_2$ ber. N = 9,04 % ber. CH_3O = 10,01 %
gef. N = 9,04 % gef. CH_3O = 9,91 %

Der Methyl-äther II kommt aus Aether in farblosen, tafelförmigen Kristallen vom F. = 136—139° und $[a]_D^{19}$ in Aethanol + 172,9° (0,0120 g in 25 ccm Lösung; 2 dm, a = + 0,83°). In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist er leicht löslich.

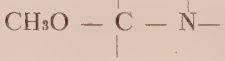
Aus der letzten Fraktion schieden sich verfilzte Nadeln ab. Sie zeigten F. = 65—66° und $[a]_D^{20}$ in Aethanol = + 207°. Da bei der Analyse nur 5,2 % Methoxyl gefunden wurde, stellen sie ein Gemenge dar.

Die Bestimmung der Basizität von Methyl-äther I und II wurde mit Hilfe des Universalindikators (siehe Seite 11) durchgeführt. Sie ergab, daß beide Aether als neutrale Verbindungen anzusprechen sind.

Name	Einwaage	Aethanol	Wasser	pH
Hydro-cinchonin-methyl-äther I	0,060 g	20 ccm	14 ccm	7
Hydro-cinchonin-methyl-äther II	0,090 g	30 ccm	21 ccm	6.5

Aus dieser Neutralität folgere ich, daß beide Aether der h-Reihe angehören, der Aether der n- und der des epi-Hydro-cinchonins würde gleich dem n- und dem epi-Alkohol basisch reagieren. In der Folge werde ich den Methyl-äther I als h-Hydro-cinchonin-methyl-äther I und den Methyl-äther II als h-Hydro-cinchonin-methyl-äther benennen. Sie sind im Sinne der Bilder

und



einander epimer.

11. Einwirkung von Silberbenzoat auf h-Hydro-cinchonin-bromid in Aceton; Rückverwandlung in die Chinuklidin-Reihe[28]).

1,5 g h-Bromid, 5 g Silberbenzoat und 20 ccm Aceton wurden solange gekocht, bis eine herausgenommene und filtrierte Probe halogenfrei war. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Ammoniak in Aether gebracht. Aus der ätherischen Lösung schieden sich 0,1 g n-Hydro-cinchonin ab. Sie hinterließ beim Eindampfen 1,8 g Oel. Es hatte in Aethanol $[a]_D^{20°}$ = — 10,6° (in 25 ccm Lösung 0,0591 g Substanz; 2 dm, a = — 0,25°). Aus ihm gewann ich mit HCl 1,0 g Benzoyl-n-hydro-cinchonin-mono-chlorhydrat vom F. = 201 bis 206° unter Zersetzung.

[28]) Siehe auch Scheel, Diss. Hamburg 1932, Seite 42.

Kapitel 2

Versuche in der Reihe n-, epi- und h-Hydro-chinin

Die Zerlegung des Produktes der Einwirkung des Gemisches der Phosphor-bromide auf das n-Hydro-chinin beruht auf Unterschieden in der Basizität. Daher stelle ich an die Spitze als ersten Abschnitt die Bestimmung der Basizität, unter Einbeziehung der erst zu beschreibenden Bromide.

1. Basizität der Alkohole n- und epi-Hydro-chinin und ihrer Bromide

Die Messung geschah wieder mit Hilfe des Universalindikators und ergab die in der Tabelle zusammengestellten Werte.

Name	Einwaage	Aethanol	Wasser	Wert für pH
n-Hydro-chinin	0,047 g	13,3 ccm	9,3 ccm	8,0
epi-Hydro-chinin	0,103 g	30 ccm	20 ccm	9,0 und mehr
n-Hydro-chinin-bromid	0,035 g	8,3 ccm	5,8 ccm	7,0—7,5
epi-Hydro-chinin-bromid	0,141 g	33 ccm	24 ccm	weniger als 7,0 mehr als 6,5

Demnach ist das epi-Hydro-chinin stärker basisch als das n-Hydro-chinin und das n-Bromid stärker basisch als das epi-Bromid.

Die gleiche Abstufung der Basizität: n-Hydro-chinin — n-Bromid — epi-Bromid ist aus der im Abschnitt 2 beschriebenen fraktionierten Verteilung abzuleiten. Denn bei der Verteilung des rohen Produktes, gewonnen bei der Einwirkung von Phosphor-bromid auf n-Hydro-chinin, fiel zuerst das epi-Bromid, dann das n-Bromid und schließlich (unverändertes oder zurückgebildetes) n-Hydro-chinin an.

2. Einwirkung von Phosphor-bromid auf n-Hydro-chinin; n- und epi-Hydro-chinin-bromid

Die Einwirkung des Gemisches der Phosphor-bromide auf Hydro-chinin hat bereits Scheel[29]) untersucht. Er verwendete zuerst das Mono-chlor-hydrat, dann das Alkaloid als solches. In beiden Fällen isolierte er ein Bromid, im ersten Falle in einer Ausbeute von 22 %, im zweiten von 67 %. Es hatte die Konstanten: F. = 158° und $[a]_D = -59°$ in Aethanol.

Bei sorgfältiger fraktionierter Verteilung des Reaktionsproduktes, gewonnen unter den Bedingungen des zweiten Falles, konnte ich noch ein zweites Bromid[30]) herausarbeiten. Es besitzt F. = 126—129° und $[a]_D^{20}$ in Aethanol = + 96,8°. Beide Bromide sind basischer Natur. Demnach fehlt noch im Vergleich mit der Hydro-cinchonin-Reihe das dritte, neutrale der h-Reihe.

Da nun beide Bromide bei der Reduktion ein und dieselbe Desoxyverbindung, das Desoxy-hydro-chinin, gaben, sind sie einander epimer. Das Scheelsche ist das n-Bromid, das zweite das epi-Bromid, wie aus zwei Tatsachen zu schließen ist: erstens gibt

[29]) Diss. Hamburg 1932, Seite 25.

[30]) Bei der Einwirkung von Phosphor-penta-chlorid auf epi-Chinin hat Fritz Kolbe, Diss. Hamburg 1926, Seite 17, nicht nur ein Chlorid, sondern zwei stereoisomere Chloride erhalten, das Chinin-chlorid und epi-Chinin-chlorid.

das „epi-Hydro-chinin-bromid" bei der Hydrolyse mittels Silbersulfat und Schwefelsäure das epi-Hydro-chinin, zweitens ist — genau wie oben in der Hydro-cinchonin-Reihe (siehe Kapitel 1, Seite 10) — auch hier das epi-Bromid das schwächer basische von den beiden Bromiden, hier abgeleitet aus der fraktionierten Verteilung.

Vorversuche zur Aufarbeitung des Einwirkungsproduktes des Gemisches der Phosphor-bromide auf Hydro-chinin führten, wie schon bemerkt, zur Auffindung des zweiten Bromides. Der Vergleich der beiden Bromide in bezug auf Salzbildung zeigte, daß das Di-brom-hydrat des epi-Hydro-chinin-bromides in wässeriger Bromwasserstoffsäure das schwerer lösliche und das Mono-brom-hydrat des Hydro-chinin-bromides in alkoholischer Bromwasserstoffsäure das schwerer lösliche Salz ist. Was die Löslichkeit der freien Bromide in Aether betrifft, so ist das Hydro-chinin-bromid die schwerer lösliche Base. Endlich wurde im Unterschiede zur Hydro-cinchonin-Reihe die Aufarbeitung nicht durch das Auftreten der Anhydro-Base (des Hydro-chinens) erschwert (siehe hierzu unter den Abschnitt „Bildung von Anhydro-Basen aus den Estern").

Auf diesen Erfahrungen fußend, verfuhr ich bei dem Hauptversuch wie folgt:

Darstellung des Hydro-chinin-bromides und des epi-Hydro-chinin-bromides aus Hydro-chinin

Die Bereitung einerseits der Auflösung von Hydro-chinin in Chloroform, andererseits der Lösung bzw. der Suspension der Phosphor-bromide in Chloroform geschah wie folgt: 160 g Hydro-chinin[31]) (½ Mol) löste ich in 600 ccm Chloroform, das durch Abdestillieren des beigemengten Wassers gereinigt war.

Die andere Lösung stellte ich mir in einem Drei-Halskolben von 2 l Fassungsvermögen dadurch her, daß ich zu einer Mischung von 300 ccm Chloroform (das wie oben vom Wasser befreit war) und 320 g Phosphor-tri-bromid unter Kühlen in einer Kältemischung und Rühren im Verlauf einer halben Stunde 21,2 g Brom hinzutropfen ließ; dabei schied sich Phosphor-penta-bromid ab.

Aufarbeitung der beim Absaugen der Kristallmasse gewonnenen Mutterlaugen. Zuerst wurde beigemengtes Chloroform durch zweimaliges Ausschütteln mit Aether entfernt. Dann wurde das Gemisch der entstandenen Bromide in der eben beschriebenen Weise mit Natronlauge und Aether behandelt. Die über Pottasche rasch getrocknete ätherische Lösung ließ beim Stehen n-Hydro-chinin-bromid ausfallen. Beim stufenweisen Einengen schieden sich Gemenge der Bromide ab. Als keine Kristalle sich beim weiteren Einengen abschieden, sondern nur ein Oel, wurde abgebrochen.

Zerlegung dieser Gemenge von Kristallen. Das Gemenge, in Alkohol aufgelöst, wurde mit der berechneten Menge von alkoholischem Bromwasserstoff (1 Mol. auf 1 Mol.) versetzt, es schied sich das Mono-brom-hydrat des n-Bromids aus (das in der üblichen Weise auf das n-Bromid verarbeitet wurde). Die bromwasserstoffhaltige alkoholische Mutterlauge wurde im Vacuum behandelt und der Rückstand mit Lauge und Aether umgesetzt. Aus dem Aether kristallisierte epi-Bromid aus.

Jetzt setzte die fraktionierte Verteilung ein. Ihr wurden unterworfen: 1. die von dem oben beschriebenen Versuche herrührende Rück-

[31]) Aus Benzol umkristallisiert.

stände (Oel, Rest von der Kristallmasse, Rest aus der ätherischen Lösung): 2. die entsprechenden Rückstände, die von einem ebenfalls mit 160 g Hydro-chinin durchgeführten Versuche herrührten, — Gesamtmenge der zur Verteilung gelangenden Substanz = 50 g Oel. —

Darstellung und Isolierung der Bromide. Zur Herbeiführung der Reaktion ließ ich die eisgekühlte Lösung des Alkaloides in den Reaktionskolben, der in einer Kochsalz-Eis-Kältemischung stand, unter Rühren zufließen. Dabei löste sich das ausgeschiedene Phosphorpenta-bromid wieder auf und am Rührer setzte sich eine geringe Menge einer zähen, gelbgefärbten Masse ab. Nunmehr nahm ich den Reaktionskolben aus der Kältemischung heraus, ohne das Rühren zu unterbrechen, überließ ihn etwa eine Stunde der Raumtemperatur, stellte ihn dann in ein Wasserbad von Raumtemperatur, steigerte im Verlauf einer halben Stunde die Temperatur des Bades auf 55° und rührte schließlich bei dieser Bad-Temperatur noch eine Stunde weiter.

Das Reaktionsprodukt bestand aus einer dickflüssigen, gelbgefärbten Masse und der chloroformischen Lösung. Beides wurde, ohne abzukühlen, in einen 5 l Stutzen, der zur Hälfte mit fein gemahlenem Eis gefüllt war, unter möglichst gutem Durchrühren (Glasstab) eingegossen.

Aufarbeitung der Kristallmasse. Ohne ihre Zusammensetzung als Mono- oder Di-brom-hydrat zu untersuchen, löste ich sie in Wasser, setzte, unter Kühlung mit Eis, eisgekühlte Natronlauge hinzu und nahm das Ausgeschiedene in Aether auf. Nach kurzem Trocknen mit Kaliumcarbonat engte ich die ätherische Lösung stufenweise ein: die Kristallisationen bestanden aus dem epi-Bromid. Erhalten 72,1 g.

50 g des zu zerlegenden Oeles nahm ich in Aether auf und schüttelte diese ätherische Lösung mit einer verdünnten Salzsäure, enthaltend 4,63 g, das ist 1 Mol Salzsäure auf 1 Mol Hydro-chinin-bromid gerechnet. Nach dem Schema von Jantzen[32]) wählte ich die Zerlegung in 8 Fraktionen und benutzte also jedesmal ⅛ der berechneten Menge Natronlauge, das ist ⅛ von 5,14 g NaOH. So resultierten 8 Fraktionen, über deren Gewicht und Zusammensetzung die nachstehende Tabelle Aufschluß gewährt.

[32]) Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methoden zur Trennung von Stoffgemischen, Dechema-Monographien Nr. 48, Band 5 [1932].

Fraktion	Gewicht in g	Beschaffenheit	mit Aether zerlegt in	$[\alpha]_D$ in Aethanol	also liegt vor
1	5,7	Kristalle und Oel	2,5 g Krist. 3,2 g Oel	+ 83°	epi-Bromid
2	4,0	Oel			
3	4,1	Kristalle und Oel	3,2 g Krist. 0,9 g Oel	+ 96°	epi-Bromid
4	3,0	Kristalle	3,0 g Krist.	+ 53°	epi-Bromid und wenig n-Bromid
5	6,4	Kristalle und Oel	4,0 g Krist.	0°	epi-Bromid und n-Bromid
6	10,5	Kristalle und Oel	3,0 g Krist. 7,5 g Oel	— 25° + 17,4°	n-Bromid epi-Bromid und n-Bromid
7	7,9	Kristalle und Oel	2,1 g Kr.[33]) 3,1 g Oel	— 46,1° — 66,3°	n-Bromid beide Oele mit Aether behandelt gaben 6,2 g Hydro-chinin — 141,3°
8	8,6	Oel		— 102,9°	

Weitere Behandlung einzelner Fraktionen:

a) Läßt sich die Mitbildung von h-Hydro-chinin und infolge von Bromwasserstoff-abspaltung die Mitbildung der Anhydro-Base Hydro-cinchen erweisen?

Diese beiden Stoffe sind neutral, bzw. schwach basisch. Man müßte sie also in der Fraktion I, bzw. in den Fraktionen I und II aufsuchen. Aber ich konnte keine Anhaltspunkte für ihre Mitbildung gewinnen. Da nämlich das Hydro-chinen, in Petroläther gelöst und mit Wasser in Berührung gebracht, an der Trennungsfläche das charakteristische Dihydrat bildet, suchte ich auf diesem Wege zu Kristallen zu gelangen. Aber selbst beim Animpfen verlief der Versuch negativ. — Ferner, da die Oele brom-haltung waren, behandelte ich sie mit Wasserstoff nach den Angaben von Busch und Stöve. Die Menge des aufgenommenen Wasserstoffs betrug 160 ccm statt 180 ccm, berechnet auf 1 Molekül Bromid. Eine kristallisierende Substanz konnte ich nicht erhalten. Das ölige Reaktionsprodukt besaß in Aethanol $[\alpha]_D^{21} = -0.92°$ (in 25 ccm der Lösung 0,1150 g; 1 = 2 dm, $\alpha = -0{,}08°$).

b) Zur Bestimmung der Gesamtausbeute zerlegte ich die erhaltenen Gemenge kristallisierter Substanz in der eingangs angegebenen Weise. Ich erhielt so aus 320 g Hydro-chinin:

[33]) Ueber das Brom-hydrat isoliert.

an n-Hydro-chinin-bromid	182,0 g	47,7 %
an epi-Hydro-chinin-bromid	87,6 g	22,6 %
an h-Hydro-chinin-bromid	—	—
an n-Hydro-chinin[34])	6,2 g	2,0 %
an Anhydro-Base	—	—
Rohausbeute	316,5 g	—
nach den Aufteilungen	293,8 g	—

epi-Hydro-chinin-bromid

Es kristallisiert in derben, farblosen Prismen, die sich äußerlich nicht vom Hydro-chinin-bromid unterscheiden. Es läßt sich aus Methanol umkristallisieren. F. = 128—129° und in Aethanol $[a]_D^{20} = +96{,}8°$ (0,21174 g in 25 ccm; l = 2 dm, $a = +1{,}64°$).

0,23820 g Substanz: 0,54070 g CO_2; 0,13650 g H_2O
0,16835 g Substanz: 0,38200 g CO_2; 0,0965 g H_2O
0,18715 g Substanz: 0,09075 g AgBr
0,18610 g Substanz: 0,09035 g AgBr
$C_{20}H_{25}ON_2Br$ (389,1)
Berechnet: C = 61,70 % H = 6,40 % Br = 20,56 %
Gefunden: C = 61,90 % H = 6,41 % Br = 20,66 %
C = 61,86 % H = 6,41 % Br = 20,61 %

Um das epi-Hydro-chinin-bromid in Desoxy-hydro-chinin überzuführen, wandte ich die Methode nach Busch und Stöve an. 2 g epi-Hydro-chinin-bromid wurden in 50 ccm absoluten Aethanol gelöst, mit 20 ccm alkoholischer Kalilauge und 1 g Katalysator (auf Calciumcarbonat niedergeschlagenes Palladium) versetzt. Die Substanz nahm 125 ccm Wasserstoff (735 cm Hg; t = 16°) auf. Die Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, mit 30 ccm Wasser verdünnt, filtriert und im Vakuum vom Alkohol befreit. Der Rückstand wurde ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterblieben 1,7 g halogenfreies Oel, das sind 100 % der Theorie. Durch Lösen in niedrigsiedendem Petroläther und Unterschichten mit Wasser erhielt ich 2 g weiße Nadeln, die die Konstanten für Desoxy-hydro-chinin-tri-hydrat zeigten: Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt lag bei 69—70° und in Aethanol war $[a]_D^{20} = -81{,}7°$ (0,1896 g in 25 ccm; l = 2 dm, $a = -1{,}24°$).

3. Einwirkung von Silber-sulfat auf die Bromide in schwefelsaurer Lösung

Ich erhitzte unter den gleichen Versuchsbedingungen das n- und das epi-Hydro-chinin-bromid in schwefelsaurer Lösung mit Silbersulfat. Unterschiede in der Geschwindigkeit der Enthalogenierung konnte ich nicht feststellen.

Das n-Bromid lieferte ein Oel, das in Aethanol die spezifische Drehung $[a]_D = +12°$ zeigte. Es stellt vielleicht das h-Hydro-chinin dar oder enthält von dieser h-Base. (Siehe unten den Abschnitt: „Die Benzoesäure-ester.") Das epi-Bromid dagegen lieferte in guter Ausbeute die epi-Base, also den zugrunde liegende Alkohol.

Versuch 1. 2 g n-Bromid ($[a]_D = -52°$) wurden in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit 2 g Silbersulfat 24 Stunden

[34]) Ich lasse es unentschieden, ob das isolierte Hydro-chinin unverändert gebliebenes Ausgangsmaterial oder durch Hydrolyse zurückgebildetes Alkaloid darstellt.

am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Herausnahme des Broms war beendet. Nach dem Erkalten wurde vom abgeschiedenen Silberbromid abfiltriert und die Base mit Ammoniak gefällt. Sie wurde in Aether aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Aethers hinterblieben 1.7 g halogenfreies Oel. Ausbeute = 100 % der Theorie. Die spezifische Drehung betrug in Aethanol $[\alpha]_D^{19} = +12{,}2^0$ (0,2051 g in 25 ccm; 1 = 2 dm, $\alpha = +0{,}20^0$).

Versuch 2. 20 g epi-Bromid ($[\alpha]_D = +96^0$) wurden mit 100 ccm verdünnter Schwefelsäure und 20 g Silbersulfat 24 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Vom abgeschiedenen Silberbromid wurde abfiltriert und die Base mit Ammoniak in Aether gedrückt. Nach dem Verdampfen der mit Pottasche getrockneten ätherischen Lösung hinterblieben 16 g halogenfreies Oel, das sind 98,39 % der Theorie. Dieses Oel zeigte in Aethanol $[\alpha]_D^{20} = +21{,}4^0$ (0,2918 g in 25 ccm; 1 = 2 dm, $\alpha = +0{,}50^0$). Das reine epi-Hydro-chinin zeigt in Aethanol $[\alpha]_D = +32{,}5^0$. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über das für epi-Hydro-chinin charakteristische Di-benzoyl-d-tartrat. So resultierten 21 g Salz mit F. = 148—149° und $[\alpha]_D^{19^0}$ in Aethanol = -25.6^0 (0,1364 g in 25 ccm; 1 = 2 dm, $\alpha = -0{,}28^0$).

Durch Zersetzen des Salzes gewann ich das epi-Hydro-chinin selber.

4. Einwirkung von methylalkoholischem Natron auf n- und auf epi-Hydro-chinin-bromid

Hierbei erhielt ich in beiden Fällen Hydro-chinen, mit dem Unterschiede, daß aus dem n-Bromid neben wenig der Anhydro-Base als Hauptprodukt ein Oel entstand, dessen nähere Untersuchung noch aussteht, während das epi-Bromid fast quantitativ die Anhydro-Base lieferte.

Versuch 1. 16,7 g n-Bromid und 300 ccm 90%iger Methylalkohol, 15 g Natrium enthaltend, wurden 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Brom war quantitativ aus dem Bromid eliminiert. Die gebildete Base isolierte ich wie üblich und erhielt 12 g eines hellbraunen Oeles: das sind 90,5 % der Theorie, berechnet auf Anhydro-Base. Das Oel besaß in Aethanol $[\alpha]_D = +42{,}8^0$. Aus seiner ätherischen Lösung schieden sich bei Berührung mit Wasser 1.2 g Kristalle ab, die sich durch Schmelzpunkt (86—87°) und durch spezifisches Drehungsvermögen ($[\alpha]_D^{15} = +27{,}2^0$) als identisch erwiesen mit dem Hydro-chinen-dihydrat (siehe Näheres bei dem folgenden Versuch 2). Das Oel ist demnach nicht reines Hydro-chinen, sondern nur Hydro-chinen-haltig. Auf welche Beimengung das höhere spezifische Drehungsvermögen des Oeles zurückzuführen ist, ist noch nicht festgestellt; man kann an die andere dia-stereo-isomere Form der Anhydro-Base (cis-trans-Isomerie) oder an einen Metyhl-äther denken.

Versuch 2. 5 g epi-Bromid und 80 ccm 90%iger Methylalkohol (enthaltend 5 g Natrium) wurden eine Stunde gekocht. Die mit Hilfe von Aether isolierte Base kristallisierte in Anwesenheit von Wasser. Erhalten 3,8 g, das sind 85 % der Theorie, berechnet auf Hydro-chinen-di-hydrat. — Dieses Di-hydrat haben Giemsa und Halberkann beschrieben.[35]) Sie erhielten es aus einer Auflösung von Hydro-chinen in wässerigem Aceton in Form von Nadeln oder Säulen. Das Di-hydrat verliert über Schwefelsäure sein Kristall-

[35]) B 54, 1194 (1921).

wasser. Das wasserfreie Hydro-chinen hat F. = 78—79° und $[\alpha]_D$ = + 29,50°. — Nach meinen Beobachtungen hat das wasserfreie Hydrochinen F. = 72—73° und $[\alpha]_D^{20}$ in Aethanol = + 29,9° (0,2088 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, α = + 1,25°). Was das Di-hydrat betrifft, so ergänze ich jene Angaben dahin: F. ist = 85—86° und $[\alpha]_D^{19}$ = + 20,0° in Aethanol (0,6247 g in 25 ccm; 1 = 2 dm, α = + 1,00°).

Bei der Wasserbestimmung verloren 0,3082 g Substanz bei einstündigem Erhitzen auf 100° 0,0332 g H_2O.

$(C_{20}H_{24}ON_2)$. $2H_2O$ (344,3) ber. H_2O = 10,45 %
gef. H_2O = 10,77 %

5. Die Benzoesäure-ester

Zu ihnen haben zwei Wege geführt: 1. die Benzoylierung des n- und des epi-Hydro-chinins. 2. die Umesterung des n- und des epi-Bromids durch Erhitzen mit Silberbenzoat, und zwar im Falle des n-Bromids in Aceton und des epi-Bromids in Methylalkohol.

Versuch 1. n-Benzoyl-hydro-chinin. Ich erhitzte 11 g Hydro-chinin, 16,5 g Benzoyl-chlorid (statt 4,7 g) und 30 ccm Benzol 1½ Stunden zum Sieden. Nach dem Erkalten hatten sich 15,8 g Mono-chlorhydrat abgeschieden. Aus dem Salz wurde der Ester in Freiheit gesetzt und der Benzoesäure-ester in der üblichen Weise aus Aether umkristallisiert. Er ist farblos, schmilzt bei 106—107° und hat in Aethanol $[\alpha]_D^{23}$ = + 126,9° (0,2611 g in 25 ccm Lösung, 1 = 2 dm, α = + 2,65°).

Bei der Verseifung lieferte der Benzoesäure-ester sowohl mit verdünnter Schwefelsäure wie mit methylalkoholischem Natron quantitativ das n-Hydro-chinin zurück.

Versuch 2. epi-Benzoyl-hydro-chinin. Seine Herstellung nahm ich in der gleichen Weise wie die Darstellung der n-Benzoyl-Verbindung vor. Das entstandene Mono-chlorhydrat isolierte ich nicht als solches, da es an der Luft wegen seiner starken Hygroskopizität rasch aus dem festen Zustand in ein Oel überging. Der Ester ist farblos und in Aether verhältnismäßig schwer löslich. Aus Aether Nadeln vom F. = 157—158° und von $[\alpha]_D^{26}$ in Aethanol = — 101,9° (0,1018 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, α = — 0,84°).

Bei der Verseifung sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung erhielt ich die epi-Base in guter Ausbeute zurück. Die Identifizierung geschah, da das epi-Hydro-chinin ein Oel ist, in Form des Di-benzoyl-d-tartrates, das hatte F. = 146—147° und $[\alpha]_D^{16}$ = — 25,5° in Aethanol (0,2932 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, α = — 0,60°).

Versuch 3. Einwirkung von Silberbenzoat auf das epi-Bromid in Methylalkohol führte nicht nur zu dem epi-Benzoesäure-ester, sondern auch zu dem h-Hydro-chinin-methyl-äther. 35 g epi-Bromid, 40 g frisch dargestelltes Silberbenzoat und 300 ccm Methylalkohol wurden so lange unter Rückfluß gekocht, bis eine herausgenommene und filtrierte Probe halogenfrei war. Zu langes Kochen wurde vermieden, damit möglichst keine Umlagerungen eintreten. Es wurde vom Silberbromid abfiltriert und der überschüssige Methylalkohol abgedampft. Das abfiltrierte Silberbromid hielt organische Base fest, die mit Hilfe von verdünnter Salpetersäure herausgelöst wurde. Insgesamt erhielt ich 29 g eines Oeles. Es besaß

in Aethanol $[\alpha]_D = +17{,}2^0$. Durch fraktionierte Verteilung zerlegte ich es in 6 Fraktionen:

Fraktion	Gewicht	Farbe	Beschaffenheit	spezifische Drehung $[\alpha]_D$ in Aethanol
1	4,0 g	rotbraun	ölig	$= +87{,}1^0$
2	3,8 g	rotbraun	ölig	$= +14{,}9^0$
3	4,6 g	rotbraun	ölig	$= -35{,}7^0$
4	3,9 g	rotbraun	ölig	$= +1{,}2^0$
5	4,2 g	rotbraun	ölig	$= +14{,}2^0$
6	5,6 g	rotbraun	ölig	$= +25{,}7^0$

Aus Fraktion 1 konnte ich eine geringe Menge des h-Hydro-chinin-methyl-äthers herausarbeiten. F. und Misch-F. 87—89°. Das aus den Fraktionen 2 bis 6 hervorgegangene Oel erhitzte ich mit 200 ccm wasserhaltigem Methylalkohol, in dem ich zuvor 5 g Natrium aufgelöst hatte, eine Stunde am Rückflußkühler. Als Verseifungsprodukt fielen 18,1 g Oel an, mit $[\alpha]_D = -13{,}1^0$ in Aethanol. In den Fraktionen 4 bis 6 fand sich die ölige epi-Base. Ihre Reinigung geschah wieder über das Di-benzoyl-d-tartrat; ich erhielt 8,2 g reines Salz und daraus 4,2 g epi-Hydro-chinin, das in Aethanol[36]) $[\alpha]_D^{22} = +33{,}1^0$ zeigte (0,0634 g in 10 ccm Lösung; $l = 1$ dm, $\alpha = +0{,}21^0$).

Was in den Fraktionen 1 bis 3 enthalten war, konnte noch nicht ermittelt werden.

Versuch 4. Einwirkung von Silberbenzoat auf n-Bromid in Aceton. Hierbei stieß ich unerwarteterweise auf das noch unbekannte h-Benzoyl-hydro-chinin. Neben ihm war noch ein Oel entstanden, über dessen Natur ich nichts Bestimmtes aussagen kann.

30 g n-Bromid und 35 g frisch bereitetes Silber-benzoat wurden in 250 ccm Aceton bei Zimmertemperatur behandelt. Anfangs erwärmte sich das Reaktionsgemisch unter Gelbfärbung und Bildung von Silber-bromid. Nach 12 Stunden war die von Silber-bromid befreite Reaktionsmasse halogenfrei. Die Aufarbeitung geschah wie bei Versuch 2 und lieferte 29 g halogenfreies Oel. Beim Verreiben des Oeles mit wenig Aether kristallisierten 6 g des h-Benzoesäure-esters aus.

7,92 mg Substanz: 0,454 ccm N (22°, 762 mm).
$C_{27}H_{30}O_2N_2$ (414,2) . ber. N = 6,76 %
gef. N = 6,65 %

Der h-Ester zeigt neutrale Reaktion (siehe unten). Sein Schmelzpunkt liegt bei 158—160°, erinnert also an den Schmelzpunkt des oben[37]) beschriebenen epi-Esters mit F. = 157—158°, aber er ist nicht mit dem epi-Ester identisch: 1. weil er neutral gegenüber Lackmus ist und 2. weil er eine andere Drehung zeigt: $[\alpha]_D^{20} = +37{,}6^0$ in Aethanol (0,1162 g in 25 ccm Lösung; $l = 2$ dm, $\alpha = +0{,}37^0$).

h-Hydro-chinin

Der eben beschriebene Benzoesäure-ester gab bei der Verseifung sowohl in alkalischer wie in saurer Lösung den zugrunde liegenden

[36]) A 492, 257 (1932).
[37]) Seite 27.

Alkohol als ein schwach positiv drehendes Oel mit $[\alpha]_D = +5$ bis $+6^0$. Mit der eingehenderen Untersuchung dieses Alkohols bin ich noch beschäftigt.

Vergleich der Basizität der 3 isomeren Benzoesäure-ester der Hydro-chinin-Reihe

Mit dem Universalindikator erhielt ich folgende Werte:

Name	Einwaage	Aethanol	Wasser	Wert für pH
n-Benzoyl-hydro-chinin	0,077 g	17 ccm	12 ccm	neutral (7)
epi-Benzoyl-hydro-chinin	0,045 g	10 ccm	7 ccm	8,5 und mehr
h-Benzoyl-hydro-chinin	0,043 g	9 ccm	6 ccm	zwischen 5,5 und 6,0

Die schwach saure Reaktion des h-Esters ist wieder auf Hydrolyse zurückzuführen wie bei der Hydrolyse des Benzoesäure-esters des h-Hydro-cinchonins.[38])

6. h-Hydro-chinin-methyl-äther

Einen und denselben Methyl-äther erhielt ich:

1. durch Einwirkung von Silber-benzoat auf n-Hydro-chinin-bromid in Methylalkohol,

2. durch Einwirkung von Natriummethylat auf das Umesterungsprodukt von n-Hydro-chinin-bromid mit Silber-benzoat,

3. durch Hydrierung des h-Chinin-methyl-äthers.

Zu 1. Diese Einwirkung war nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Rabe bereits durchgeführt worden. Ich wiederholte diesen Versuch und bestätigte die Bildung des h-Hydro-chinin-methyl-äthers.

Zu 2. Da unter den Versuchsbedingungen von 1. die Zwischenbildung eines Benzoesäure-esters anzunehmen ist, ließ ich Natriummethylat auf den Benzoesäure-ester einwirken, den ich durch Umsetzung von n-Hydro-chinin-bromid mit Silber-benzoat in Aceton bereitet hatte.

Die Auflösung von 5 g der genannten Benzoyl-verbindung ($[\alpha]_D = +37,6^0$) in 30 ccm Methylalkohol[39]) und eine Auflösung von 3 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol wurden vereinigt und die Mischung eine Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Dann blieb das Reaktionsgemisch eine Woche bei Raumtemperatur stehen. Der überschüssige Methylalkohol wurde unter Minderdruck entfernt und das Reaktionsprodukt in der üblichen Weise aufgearbeitet. Die so gewonnene ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat 3,1 g gelbes Oel, das sofort durchkristallisierte. Die Ausbeute betrug 78 % der Theorie, berechnet auf Methyl-äther.

Die durch Umkristallisieren aus Aether gereinigte Substanz besaß die für die h-Hydro-chinin-methyl-äther erforderlichen Konstanten: F. = 90—91°, $[\alpha]_D = +147,3^0$ in Äthanol.

Zu 3. Die katalytische Hydrierung des h-Chinin-methyl-äthers wird im Kapitel 3 beschrieben.

[38]) Seite 17.

[39]) Zu diesen und analogen Versuchen benutzte ich einen Methylalkohol, der durch Kochen über Kalk und nachfolgendem Destillieren über Magnesium von Wasser befreit war.

Ueber die Einwirkung von Phosphor-bromid auf Chinin und die Hydrierung des h-Chinin-methyl-äthers zu h-Hydro-chinin-methyl-äther

Zur Erweiterung der Kenntnisse über die Aether aus China-Alkaloiden sollte durch Hydrierung des schon bekannten Chinin-äthers der Zusammenhang mit dem h-Hydro-chinin-äther hergestellt werden. Um das Resultat vorwegzunehmen, das Produkt der Hydrierung erwies sich als identisch mit dem h-Hydro-chinin-äther. Daher besitzen beide die gleiche Konfiguration an dem die Aethergruppe tragenden asymmetrischen Kohlenstoffatom (3) im Sinne der Formel II auf Seite 1.

Da ich das erforderliche n-Chinin-bromid unter anderen Bedingungen als Scheel bereitete, beschreibe ich meinen Versuch ausführlicher.

Während nämlich Scheel dem Phosphor-penta-bromid zur Zurückdrängung der thermischen Dissoziation verhältnismäßig viel Tribromid hinzusetzte, wählte ich auf 1 Mol Chinin 1 Mol Penta-bromid und ⅛ Mol Tri-bromid. So ergaben 324 g Chinin 310 g Bromierungsprodukt.[40]) Aus dem Rohprodukt gewann ich 73,5 g des bekannten n-Chinin-bromids in kristallisiertem Zustande. Die weitere Aufteilung bereitete Schwierigkeiten. Außer weiteren Mengen n-Bromids isolierte ich noch das bisher unbekannte epi-Bromid und zwei Tri-bromide zu etwa je 3—5 g. Der Anhydro-Base begegnete ich nicht.

Die erste und zweite Fraktion enthielt das eine Tri-bromid, das als Tri-bromid I bezeichnet wird. Aus folgenden Fraktionen erhielt ich in der Hauptsache noch n-Bromid (61 g), teils gleich in reiner Form, teils verunreinigt durch geringe Mengen des Tri-bromids II. Die Zerlegung dieses Gemenges beruht in der Fähigkeit des Tribromids II, mit Wasser ein schwer lösliches Hydrat einzugehen. Das Hydrat läßt sich aus wässerigem Alkohol umkristallisieren, wodurch es sich von beigemengtem n-Chinin-bromid auf Grund verschiedener Kristallisationsgeschwindigkeit trennen läßt.

Bei der Auffindung des epi-Bromids leitete mich das Drehungsvermögen. Bekannt ist $[a]_D$ von den beiden n-Bromiden, nämlich von n-Hydro-chinin-bromid ist es -59^0,[41]) von n-Chinin-bromid $-36{,}6^0$.[42]) Das $[a]_D$ ist also in der Vinyl-reihe um etwa 22^0 niedriger als in der Aethyl-reihe. Nimmt man den gleichen Unterschied bei den beiden epi-Bromiden an, so errechnet sich aus dem $[a]_D$ des epi-Hydro-chinin-bromids $= +96{,}8^0$[43]) das $[a]_D$ des epi-Chinin-bromids um etwa 22^0 niedriger, also zu etwa 75^0. Wie sich dann durch die Untersuchung ergab, liegt das $[a]_D$ des epi-Chinin-bromids nicht weit weg von diesem errechneten Werte, nämlich bei $+81{,}1^0$.

---

[40]) Ein Teil des Chinins muß in einen wasserlöslichen Phosphorsäure-ester übergegangen sein.

[41]) Scheel, Diss. Hamburg 1932, Seite 23.

[42]) Ebenda, Seite 27.

[43]) Siehe in der vorliegenden Dissertation auf Seite 25.

n-Chinin-bromid

Den Angaben von Scheel über dieses Bromid füge ich hinzu:

a) Die Darstellung des Di-nitrates. Es ist ein hellgelbes Salz, das sich aus einer salpetersauren Lösung abscheidet. Seine Zusammensetzung ermittelte ich durch Titration mit n/10 Natronlauge und Phenolphtalein als Indikator.

Wegen der Schwerlöslichkeit des Di-nitrates eignet es sich zur Reinigung und Charakterisierung des n-Chinin-bromids.

b) Die Ueberführung in das bekannte Chinen. Ich studierte die Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem n-Chinin-bromid, um festzustellen, ob hierbei dieselbe Anhydro-Base entsteht, die aus dem Chininchlorid erhalten worden war. Denn diese Anhydro-Basen können der Theorie nach in einer cis- und in einer trans-Form auftreten.

Ich erhielt lediglich eine dieser Formen, das bekannte Chinen, und zwar als Di-hydrat vom F. = 81—82° und $[a]_D^{23}$ in Aethanol gleich + 47,8° (0,1206 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, a = + 0,46°).

0,1933 g Substanz verloren 0,0207 g
$C_{20}H_{22}N_2O$. $2H_2O$ (340,2) ber. H_2O = 10,59 %
gef. H_2O = 10,71 %

epi-Chinin-bromid

Das epi-Bromid konnte ich bisher nur in öliger Form erhalten, trotzdem es über das Di-brom-hydrat gereinigt worden war. Es hat $[a]_D^{14}$ = + 81,1° in Aethanol (0,1168 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, a = + 0,76°).

0,19735 g Substanz: 0,43627 g CO_2, 0,0990 g H_2O
$C_{20}H_{23}ON_2Br$ (387,1) ber. C = 62,0, H = 5,99 %
gef. C = 60,3, H = 5,6 %

Das Di-brom-hydrat des epi-Bromids gewann ich aus acetonischer Lösung durch Zugabe von überschüssiger Bromwasserstoffsäure als hellgelbes Pulver.

0,1977 g Substanz: 0,3050 g CO_2. 0,0846 g H_2O. — 0,1978 g Substanz: 0,1989 g AgBr.

$C_{20}H_{23}ON_2Br$. 2HBr (548,9) ber. C = 43,72, H = 4,55, Br = 43,7 %
gef. C = 42,1, H = 4,78, Br = 42,8 %

Chinin-tri-bromid I

Es scheidet sich aus Aethanol in farblosen Kristalldrusen ab und hat F. = 130—132° unter Braunfärbung und in Aethanol $[a]_D^{17}$ = + 80,8° (0,1439 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, a = + 0,92°).

0,19474 g Substanz: 0,31500 g CO_2, 0,06930 g H_2O. — 0,1307 g Substanz: 0,1351 g AgBr.

$C_{20}H_{23}ON_2Br_3$ (546,9) ber. C = 43,88, H = 4,2, Br = 43,84 %
gef. C = 43,72, H = 4,5, Br = 44.0 %

Chinin-tri-bromid II

Im Unterschiede zu dem Tri-bromid I ist das Tri-bromid II ölig und gibt ein kristallisierendes Di-hydrat.

Das ölige, über das Di-hydrat gereinigte Tri-bromid II hatte in

Aethanol $[\alpha]_D^{21} = +26{,}4^0$ (0,2538 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, $\alpha = +5{,}4^0$).

0,0100 g Substanz: 0,418 ccm N (22°, 765 mm)
$C_{20}H_{23}ON_2Br_3$ (546,9) ber. N = 5,12, gef. N = 5,23 %

Das Di-hydrat hat F. = 105—107° und $[\alpha]_D^{21}$ in Aethanol = +17,9° (0,1609 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, $\alpha = +0{,}23^0$).

0,17557 g Substanz: 0,16910 g Br. — 0,1825 g verloren beim Trocknen 0,0110 g H_2O.

$C_{20}H_{23}ON_2Br_3 \cdot 2H_2O$ (582,9) ber. Br = 41,13, H_2O = 6,18 %
gef. Br = 41,04, H_2O = 6,03 %

h-Chinin-methyl-äther

Ihn hat Dussel[44]) bei der Einwirkung von Silber-benzoat auf n-Bromid in Methylalkohol gewonnen. Den bisher bekannten Eigenschaften füge ich die Salzbildung mit Jodwasserstoffsäure hinzu. Das Mono-jod-hydrat erhielt ich durch Umsetzung von h-Aether, Essigsäure und Jod-kalium. Es kristallisiert in farblosen Blättchen von F. = 170—171° und $[\alpha]_D^{20}$ in Aethanol = +63,1° (0,2080 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, $\alpha = +1{,}05^0$).

Hydrierung des h-Chinin-methyl-äthers

Die katalytische Hydrierung des h-Chinin-methyl-äthers wurde erstens in verdünnter schwefelsaurer Lösung bei Gegenwart von Platinmohr und zweitens unter Verwendung des Mono-jod-hydrates in methylalkoholischer Lösung bei Gegenwart desselben Katalysators durchgeführt. Bei dem ersten Versuch konnte ich nur geringe Mengen, beim zweiten Versuch die theoretisch geforderte Menge des h-Hydrochinin-methyl-äthers gewinnen.

Versuch 1. 3 g h-Chinin-methyl-äther, 100 ccm 3%ige Schwefelsäure und 1 g Platin-mohr, aufgeschwemmt in 100 ccm Wasser, wurden bei Atmosphärendruck hydriert. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet. Absorbierter Wasserstoff 230 ccm bei 765 mm und 20°. Die aus der sauren Lösung in der üblichen Weise isolierten basischen Bestandteile waren 2,1 g rotes Oel. Aus ihm kristallisierten geringe Mengen des hydrierten Aethers aus.

Versuch 2. 2 g Mono-jod-hydrat des h-Chinin-methyl-äthers, 100 ccm Methylalkohol und 1 g von dem zu Versuch 1 benutzten Platinmohr wurden bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur hydriert. Die Reduktion verlief rasch. Infolge einer Undichtigkeit der Apparatur konnte ich die Menge des aufgenommenen Wasserstoffs nicht bestimmen. Das wie oben isolierte Reaktionsprodukt war zuerst ölig und erstarrte vollständig. Ausbeute quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Aether zeigte das Produkt die verlangten Konstanten des h-Hydrochinin-methyl-äthers: F. = 88—89° und $[\alpha]_D^{22}$ in Aethanol = +130,7° (0,1377 g in 25 ccm Lösung; 1 = 2 dm, $\alpha = +1{,}66^0$).

[44]) Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Rabe.

Zusammenfassung und Auswertung der Versuchsergebnisse

An den Beginn meiner Betrachtungen stelle ich alle die Verbindungen zusammen, die für die genetischen Beziehungen und für die theoretische Auswertung von Bedeutung sind. (Siehe beigefügte Tabellen.)

Diese Verbindungen wurden zum Teil schon von anderer Seite, zum Teil erst von mir hergestellt. Die von mir hergestellten Verbindungen sind in den Tabellen unterstrichen.

Man ersieht aus den drei Tabellen, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete am reichsten in der Hydro-cinchonin- und in der Hydro-cinchonidin-Reihe sind; dann folgt die Hydro-chinin- und im Abstand davon die Chinin-Reihe. Besonders hervorheben möchte ich zwei Tatsachen: 1. Aether sind nur in den h-Reihen bekannt; 2. in der Hydro-cinchonin- und Hydro-cinchonidin-Reihe wurden die meisten von der Theorie geforderten Isomeren aufgefunden, mit Ausnahme von einem der beiden Alkohole der h-Reihe, von den 3 Benzoesäure-estern der Hydro-cinchonidin-Reihe und von 4 Aethern, nämlich den Aethern des n- und epi-Hydro-cinchonins und des n- und epi-Hydro-cinchonidins.

In die Tabellen habe ich auch pH-Werte[45]) aufgenommen, die mit Hilfe des Universalindikators von Merck im hiesigen Institut teils von mir, teils von anderer Seite beobachtet wurden. Sie dienen mit zur Aufklärung von Isomerie-Erscheinungen. Denn sowohl in der Reihe der Bromide und der Benzoesäure-ester gibt es außer den beiden basisch reagierenden Isomeren ein neutral reagierendes. Alle Aether reagieren neutral. Was endlich die Alkohole betrifft, so steht den basisch reagierenden n- und epi-Alkoholen gegenüber das h-Hydro-cinchonin: dieses hat nach der Bestimmung mittels des Universalindikators pH zwischen 7,0 und 6,5, ist also vielleicht nicht einmal neutral, sondern äußerst schwach sauer (siehe unten).

[45]) Diese Werte beruhen auf Abschätzung von Farbunterschieden, sind also keine absolute Werte. Die aufgefundenen Unterschiede wurden gestützt durch Ergebnisse bei der fraktionierten Verteilung.

Tabelle I

Hydro-cinchonin- und Hydro-cinchonidin-Reihe

Alkohole	F.°	$[\alpha]_D^0$	pH
n-Hydro-cinchonin	268—269	+ 200	9,0
epi-Hydro-cinchonin	128	+ 88,4	über 9
h-Hydro-cinchonin	201—203	+ 155	6,5 und 7
n-Hydro-cinchonidin	231—233	— 95	8,0 und 8,5
epi-Hydro-cinchonidin	106	+ 48,3	über 9,0
h-Hydro-cinchonidin	—	—	—
Bromide			
n-Hydro-cinchonin-bromid	101—102	+ 72	7,5
epi-Hydro-cinchonin-bromid	ölig	+ 39	7,0
h-Hydro-cinchonin-bromid	131—132	+ 180	5—5,5
n-Hydro-cinchonidin-bromid	154	+ 0	—
epi-Hydro-cinchonidin-bromid	—	—	—
h-Hydro-cinchonidin-bromid	—	—	—
Benzoesäure-ester			
n-Benzoyl-hydro-cinchonin	117	— 23	7,0
epi-Benzoyl-hydro-cinchonin	155—156	+ 152,6	8,5—9
h-Benzoyl-hydro-cinchonin	139—141	— 18,2	5,5
n-Benzoyl-hydro-cinchonidin	ölig	+ 98,1	6,5 und 7,0
epi-Benzoyl-hydro-cinchonidin	132—133	— 80,9	7,5 und 8,0
h-Benzoyl-hydro-cinchonidin	—	—	—
Aether			
h-Hydro-cinchonin-methyl-äther I	121—122	— 41	7,0
h-Hydro-cinchonin-methyl-äther II	136—139	+ 172,9	6,5
h-Hydro-cinchonidin-methyl-äther I	ölig	+ 160	—
Anhydro-Basen			
Hydro-cinchen I	147	+ 57	6,5 und 7,0
Hydro-cinchen II	75	+ 12	—
Desoxy-verbindungen			
Desoxy-hydro-cinchonin	72	150	unter 9
Desoxy-hydro-cinchonidin	52	— 21	über 9
h-Desoxy-hydro-cinchonin[46])	112	134,8	unter 7,5
h-Desoxy-hydro-cinchonidin[46])	104	122,0	7,5

[46]) Die Konstanten der beiden h-Desoxy-verbindungen bedürfen vielleicht noch der Korrektur.

Tabelle II
Hydro-chinin-Reihe

Alkohole	F.°	$[a]_D^0$	pH
n-Hydro-chinin	168—169	— 142	8,0
epi-Hydro-chinin	ölig	+ 33	9,0
h-Hydro-chinin	? ölig	? + 5 bis 6	—
Bromide			
n-Bromid	158	— 56	7—7,5
epi-Bromid	128—129	+ 97	7—6,5
h-Bromid	—	—	—
Benzoesäure-ester			
n-Benzoesäure-ester	106—107	+ 126,9	7,0
epi-Benzoesäure-ester	157—158	— 101,9	8,5
h-Benzoesäure-ester	158—160	+ 37,6	6,0—5,5
Aether			
h-Methyl-äther	90—91	+ 147,3	—
Anhydro-Base			
Hydro-chinen I	72—73	+ 30	—

Tabelle III
Chinin-Reihe

Alkohole	F.°	$[a]_D^0$	pH
n-Chinin	177	— 158	—
epi-Chinin	ölig	+ 43	—
h-Chinin	—	—	—
Bromide			
n-Bromid	156	— 36,6	—
epi-Bromid	ölig	+ 81	—
h-Bromid	—	—	—
Benzoesäure-ester			
n-Benzoyl-chinin	138—139	+ 115	—
epi-Benzoyl-chinin	142—143	— 98	—
Aether			
h-Methyl-äther	107	+ 175	—
Anhydro-Base			
Chinen	81—82	+ 47,8	—

Nachdem auf dem Wege des Umbaues der China-Alkaloide, des Aufbaues der h-Desoxy-verbindungen und endlich des Vergleichs der pH-Werte die Konstitution der vier Stoffklassen (der Alkohole, der Bromide, der Benzoesäure-ester, der Aether) sichergestellt ist, kann man an die Aufklärung der beobachteten Umlagerungen herangehen.

Ich beginne mit den Bromiden. Bei Umsetzung des n-Hydro-cinchonins mit Phosphor-bromid habe ich bei mehrmaliger Wiederholung der schon von anderer Seite durchgeführten Reaktion stets neben dem n-Bromid nur noch zwei Bromide erhalten können, das epi- und das h-Hydro-cinchonin-bromid. Demnach findet hier statt: erstens die direkte Substitution zu dem n-Bromid, zweitens eine Waldensche Umkehrung aus der n- in die epi-Reihe und drittens der tiefgreifende strukturelle Uebergang in die h-Reihe zum h-Bromid. Aber es erfolgt kein Uebergang zur Hydro-cinchonidin-Reihe oder anders ausgedrückt keine Konfigurations-Aenderung an dem asymmetrischen Kohlenstoff-atom (3) von Formel 1 auf Seite 1. — Was die Ringerweiterung betrifft, so hängt sie vielleicht mit der Bildung eines Komplexes aus Alkaloid und Phosphor-penta-bromid zusammen. Denn wenn bei der Komplexbildung der Stickstoff des Chinuclidin-Ringes beteiligt ist, so müssen die Valenz-kräfte zwischen diesem Stickstoff-atom und dem asymmetrischen Kohlenstoff-atom (3) nicht mehr die ursprünglichen sein, so daß als erste Phase der Umlagerung diese Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung gesprengt wird.

Von den Reaktionen, denen diese drei Bromide unterworfen wurden, ist naturgemäß die Hydrolyse die wichtigste. Sie erfolgt durch Behandlung mit Silberionen in salpetersaurer Lösung. Die Geschwindigkeit der Enthalogenierung nimmt vom n-Bromid über das epi-Bromid bis zum h-Bromid zu. (Auf Nebenreaktionen wird hier nicht eingegangen.)

Was die Benzoesäure-ester angeht, so verläuft die Umsetzung mit Benzoyl-chlorid in Benzol ohne Umlagerung bei dem n- und beim epi-Hydro-cinchonin. Dagegen war die direkte Benzoylierung[47]) des h-Hydro-cinchonins nicht zu erreichen. Dieses negative Resultat deute ich aus der Stellung und Natur der Hydroxylgruppe. Sie steht an einem Kohlenstoff-atom, das kein Wasserstoff-atom mehr trägt, und ihre Natur hängt ab von dem Einfluß des neutralen Stickstoff-atoms auf der einen und des aromatischen Chinolinkerns auf der anderen Seite: sie hat die Funktion eines (sehr schwachen) Phenols. Dafür spricht auch der Vergleich von h-Desoxy-hydro-cinchonin mit h-Hydro-cinchonin: die Desoxy-base hat pH = 7 bis 7,5 und der h-Alkohol pH = zwischen 6,5 und 7, das heißt der Alkohol ist schwächer „basisch".

Die Hydrolyse der Benzoesäure-ester verläuft sehr rasch und glatt und ohne Umlagerung.

Die Umesterung der Bromide zu Benzoesäure-estern geschieht mit Silberbenzoat in Aceton. Die vor mir gemachten Versuche mit ihren auffallenden Ergebnissen habe ich wiederholt und dabei im wesentlichen bestätigt.[48]) Außerdem untersuchte ich die Umesterung noch in der Hydro-chinin-Reihe. Die in beiden Reihen gewonnenen Resultate stimmen in ihrem Verlauf nicht überein. In der Hydro-cinchonin-Reihe liefert das n-Bromid das n-Benzoat, das epi-Bromid geht unter Ringerweiterung in das h-Benzoat über, das h-Bromid endlich gibt zwei Benzoate: nämlich in normaler

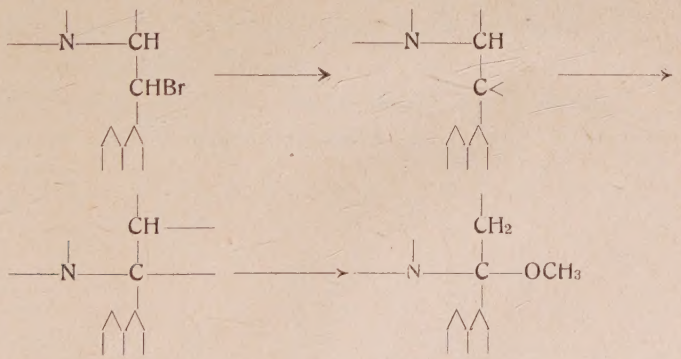
[47]) Der h-Benzoesäure-ester wurde aus epi-Bromid mit Silberbenzoat gewonnen.

[48]) Siehe Seite 17—19.

Reaktion das h-Benzoat und außerdem unter Ringverengerung das n-Benzoat. Im Falle des h-Bromids erklärt sich der anormale Verlauf zum n-Benzoat wohl aus der geringeren Stabilität des Homo-chinuclidin-Ringes bzw. aus dem größeren Energieinhalt des Homo-chinuclidin-Ringes gegenüber den entsprechenden Verhältnissen beim Chinuclidin-Ringe. In der Hydro-chinin-Reihe sind die Resultate der Umesterung diese: das n-Bromid liefert das h-Benzoat, das epi-Bromid das epi-Benzoat (das h-Bromid ist noch unbekannt und konnte daher noch nicht herangezogen werden). Demnach besteht keine Analogie, so daß die Aufklärung der unter Umlagerung erfolgenden Umesterungen recht erschwert ist.

Die Umwandlung von Bromiden in Methyläther scheint mir die merkwürdigste Reaktion zu sein. Wie gesagt, kennt man bisher nur h-Aether. Sie erhielt ich mit Hilfe von zwei Methoden: durch Einwirkung von Silberbenzoat und Methylalkohol und durch Einwirkung von Natrium-methylat-Lösung. Die zweite wandte ich nur auf das h-Hydro-cinchonin-bromid an, mit dem Erfolg, daß neben einem Oel von unbekannter Zusammensetzung der h-Aether entstand. Die zweite Methode verläuft ohne Ringveränderung und vermag kein Licht auf die Darstellung der Aether unter Ringerweiterung zu werfen.

Die erste Methode führte bei den epimeren Bromiden der Hydro-cinchonin- wie der Hydro-chinin-Reihe als Nebenreaktion unter Ringerweiterung zu einem Aether. Diese Uebergänge aus der n- und epi-Reihe zu h-Aethern kann man vielleicht so deuten: in der ersten Phase erfolgt Methylendissoziation im Sinne von Nef, die so gebildete Verbindung mit einem zweiwertigen Kohlenstoff-atom lagert sich unter Ringerweiterung um in ein Doppelradikal, das an zwei benachbarten Kohlenstoff-atomen je eine noch nicht abgesättigte Kohlenstoff-valenz trägt. Dieses Doppelradikal sättigt sich mit den Bestandteilen des Methylalkohols ab unter Bildung des h-Aethers. Man hätte also folgendes Schema:



Schließlich sei noch die Umlagerung[49]) hervorgehoben, die bei der Einwirkung von Silberbenzoat auf das n-Hydro-chinin-bromid in Aceton beobachtet wurde. Es entstand (neben einem noch näher zu untersuchenden Oel) der Benzoesäure-ester des h-Hydro-chinins. Auf diesem Wege ist also das h-Hydro-chinin zu gewinnen.

[49]) Siehe Seite 28.

Lebenslauf

Ich, Hans Walther, wurde am 7. März 1911 als Sohn des Schneidermeisters Franz Walther in Hamburg geboren. Ich besuchte zunächst die Volksschule, dann bis Michaelis 1927 die Oberrealschule an der Bogenstraße und ab Oktober 1927 die Oberrealschule in Eimsbüttel. Diese verließ ich im Herbst 1929 mit dem Zeugnis der Reife, studierte dann Naturwissenschaften, insbesondere Chemie, an der Hansischen Universität.

Den ersten Teil des Verbandsexamens legte ich am 12. Juni bzw. am 12. Juli 1933 ab, den zweiten am 14. Januar 1935.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Uebungen folgender Herren:

Harteck, Heitz, Klebahn, Koch, Meyer, Rabe, Remy, Schlubach, Schmalfuß, Wagner, Winkler,